

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Тавитова Алана Руслановна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ломоносов Константин Михайлович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиологические особенности витилиго. Влияние витилиго на качество жизни пациентов.....	12
1.2. Современные этиопатогенетические аспекты витилиго	13
1.2.1. Витилиго, как аутоиммунное заболевание. Хемокины: роль в патогенезе заболевания.....	14
1.2.2. Факторы, оказывающие негативное влияние на характер течения заболевания.....	18
1.2.3. Коморбидные состояния у больных витилиго	18
1.3. Классификация и диагностика витилиго	18
1.4. Лечение витилиго: современный взгляд на проблему	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Характеристика пациентов с витилиго: критерии отбора пациентов в исследование. Клинический метод исследования.....	33
2.2. Инструментальный метод исследования	35
2.3. Лабораторные методы диагностики.....	36
2.3.1. Клинический анализ крови. Биохимический анализ крови	36
2.3.2. Контроль иммунного статуса. Определение уровня интерлейкинов, интерферонов, факторов некроза опухоли, хемокинов в сыворотке крови.....	36
2.4. Методики лечения.....	37
2.5. Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Клиническая характеристика пациентов с несегментарным витилиго, включенных в исследование.....	47
3.2. Оценка изменения клинической картины до и после проведенной терапии. Взаимосвязь распространенности кожного процесса с качеством жизни	52

3.3. Состояние иммунного статуса и хемокинового профиля у пациентов с витилиго до и после терапии	60
3.4. Статистический анализ корреляции количественных и порядковых показателей до и после терапии	66
3.5. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата в терапии несегментарного витилиго. Воздействие метотрексата на биомаркеры активности витилиго. Сравнение групп между собой	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	95
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

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

Витилиго не является жизнеугрожающим заболеванием, однако данная патология и в настоящее время считается крайне актуальной проблемой. Важность витилиго обусловлена в основном 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 (гипертоническая болезнь, патология желудочно-кишечного тракта и другие) (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 β , интерлейкин -6, фактор некроза опухоли- α , 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).

В настоящее время существуют различные методы лечения, включающие топическое применение кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина (при ограниченных поражениях), системную глюкокортикоидную терапию (Sakeena F. et al., 2022).

«Золотым» стандартом является узкополосное ультрафиолетовое излучение (УФБ-311нм), однако курс фототерапии включает в себя 150-200 процедур и не всегда позволяет достичь желаемого эффекта, что оказывает значительное влияние на приверженность пациентов к лечению (Gawkrodger D. J. et al., 2008).

Современное научное дерматологическое сообщество проводит исследования, нацеленные на поиск патогенетически направленных методов терапии, но несмотря на то, что появляются новые методы, актуальных схем лечения, которые бы гарантировали положительный результат, в том числе остановку прогрессирования процесса, репигментацию очагов витилиго, не существует (Garza-Mayers A. C. et al., 2017).

Метотрексат, как известно, является антиметаболитом и применяется в лечении онкопатологии, аутоиммунных заболеваний. В основе его механизма действия лежит супрессия фактора некроза опухоли- α индуцированной активации NF- κ B (транскрипционный фактор).

В зарубежной литературе имеются единичные данные, демонстрирующие значительную положительную динамику при применении метотрексата у больных витилиго, не чувствительных к терапии системными кортикостероидами. В проводимых исследованиях побочных эффектов при лечении больных метотрексатом не отмечалось (Garza-Mayers A. C. et al., 2017; Singh S. et al., 2012). Однако, исследования проводились на небольшой выборке пациентов, а влияние препарата на иммунологический профиль не оценивалось. Таким образом, внедрение метотрексата в практическую деятельность, безопасное и эффективное его применение в лечении больных витилиго, требует дополнительных

исследований, направленных на определение оптимальных доз метотрексата и длительности его применения при витилиго.

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 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, γ -ИФН, α -ИФН, ФНО- α , CXCL9, CXCL10) и дерматологического индекса качества жизни у 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 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, γ -ИФН, α -ИФН, ФНО- α).

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 проведённого 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

Проведённая научно-исследовательская работа представляет собой рандомизированное проспективное когортное сравнительное исследование. Методом электронной рандомизации были сформированы две группы пациентов, страдающих несегментарным прогрессирующим витилиго. Пациенты первой группы получали комплексную терапию метотрексатом и УФБ-311 нм, пациенты второй группы – монофототерапию УФБ-311 нм. В проведённом 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.

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.

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).

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:

- 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.

- 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.

- 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.

- 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).

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 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Витилиго – хроническое приобретенное заболевание, клинически характеризующееся появлением ограниченных или генерализованных участков депигментации, возникающих вследствие прогрессирующей гибели меланоцитов и нарушения их функции (Lotti T. et al., 2018; Altalhab S. et al., 2019).

1.1. Эпидемиологические особенности витилиго. Влияние витилиго на качество жизни пациентов

Известно, что витилиго поражает до 4% общей популяции и 0-2,16% детского населения (Krüger C. et al., 2012; Рахимов У.С. и соавт., 2017). Почти у половины пациентов заболевание начинается в возрасте до 20 лет, при этом мужчины и женщины страдают одинаково часто (Taieb A. et al., 2009).

У 1/3 – 1/2 заболевание возникает в детском возрасте (Silverberg N.B., 2015). Начало заболевания до 2-летнего возраста отмечается в 11% случаев, в 28% в возрасте от 2 до 5 лет, 40% в промежутке между 5 и 10 годами, и в 21% случаев витилиго возникает в возрасте от 10 до 18 лет (Ezzedine Kh. et al, 2016).

В ранее проведенных исследованиях ученые пришли к заключению, что средний возраст, в котором дебютирует витилиго среди детского населения – 6 лет 9 месяцев, при этом у одной четверти больных отягощен семейный анамнез по данной патологии (Agarwal S. et al, 2013). Также, по данным семилетнего (1995 - 2002 год) исследования в Греции, включающего 50237 пациентов с витилиго, средний возраст возникновения заболевания среди женщин – 38 лет, среди мужчин – 43 года. Большинство выявленных случаев у детей в возрасте от 0 до 10 лет отмечались у девочек (в соотношении 0,8 к 0,3, соответственно у девочек и мальчиков). У лиц до 30 лет, распространенность среди женщин в два раза больше, чем среди мужчин (0,6 к 0,3, соответственно). Для пациентов старше 60 лет распространенность заболевания составила 0,5 % как для мужчин, так и для женщин (Kyriakis K. P. et al., 2009; Silverberg N. B., 2015). Витилиго не следует

расценивать лишь как косметический дефект, так как данная патология зачастую значительно снижает качество жизни пациентов. В 2015 году британским дерматологическим журналом были опубликованы результаты исследования, включавшего 300 человек, больных витилиго. Пациенты были разделены на 2 группы: со «светлой» кожей (I-III фототип) и с «тёмной» кожей (IV-V фототип). Тяжесть витилиго оценивалась с помощью опросника, разработанного авторами исследования (Short Form-12), с помощью дерматологического индекса качества жизни (DLQI). Всего 34% пациентов с темной кожей и 20% пациентов со светлой кожей удовлетворены поддержкой врача. 47% светлокожих пациентов не смогли однозначно ответить, удовлетворены ли они назначенной терапией. Большинство пациентов в обеих группах (91%) признались, что «чаще всего/изредка» выполняют предписания врача, причем 20% из них занимаются самолечением. Для пациентов с IV-V фототипом основной проблемой явились изменение внешнего вида, при этом пациенты с I-III фототипом больше волновал риск развития рака кожи. Однако имеется множество исследований, свидетельствующих о снижении риска развития меланомы и немеланомного рака кожи у людей, страдающих витилиго. Исследователи пришли к заключению, что индекс качества жизни снижается у всех пациентов, независимо от фототипа кожи (Ezzedine K. et al, 2015).

1.2. Современные этиопатогенетические аспекты витилиго

Этиология и патогенез витилиго изучены недостаточно, однако неоспоримыми и наиболее значимыми в возникновении заболевания являются следующие теории: генетическая (неполная пенетрантность генов, связанных с биосинтезом меланина), оксидативный стресс (прямое повреждающее действие на меланоциты свободными радикалами, при недостаточной антиоксидантной активности), иммунные нарушения (клеточно-опосредованные реакции), нейрогенная гипотеза (периферические нервные окончания выделяют вещество, разрушающее меланоциты, возможно, это нейропептид гамма), вирусная теория (Родионов А. Н., 2019; Юнусова Е. И. и соавт., 2017).

Ни одна из предложенных теорий не является достаточной для объяснения патогенеза витилиго. Изучение каждого из этих процессов находится в стадии разработки. В настоящее время дерматологи всего мира активно изучают данную проблему и пришли к консенсусу относительно генетически обусловленной аутоиммунной природы витилиго (Тавитова А. Р., 2019).

1.2.1. Витилиго, как аутоиммунное заболевание. Хемокины: роль в патогенезе заболевания

Патофизиология витилиго является сложной, в недавних исследованиях были обнаружены биомаркеры, которые связаны с возникновением витилиго и с активностью его течения. Как гуморальные, так и клеточно-опосредованные иммунные нарушения участвуют в патогенезе витилиго. Антитела к поверхностным и цитоплазматическим антигенам меланоцитов были выявлены в сыворотке крови пациентов, страдающих витилиго. Данные антитела могут индуцировать разрушение меланоцитов, объяснимое комплемент-опосредованным лизисом и антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью (Naughton G. K. et al., 1983; Norris D. A. et al., 1988; Ongenaе K. et al., 2003). Даже здоровые меланоциты подвержены клеточному стрессу при воздействии на них неблагоприятных факторов, в том числе химических (монобензиловый эфир гидрохинона) (Тооси S. et al., 2012; Van den Boorn J. G. et al., 2011; Kroll T. M. et al., 2005). Вследствие стресса меланоциты испускают воспалительные сигналы, активирующие врождённый иммунитет. Антигенпрезентирующие клетки по лимфатическим сосудам мигрируют в лимфатические узлы для представления антигенов Т-клеткам, активируя их в дальнейшем и способствуя преодолению клеточного стресса. Клетки врождённого иммунитета также могут секретировать цитокины, которые рекрутируют и активируют аутореактивные Т-клетки, оказывающие непосредственное губительное действие на меланоциты, экспрессируя цитотоксические белки перфорин и гранзим-В. Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки ответственны за продукцию цитокинов, таких как интерферон- γ (ИФН- γ), фактор

некроза опухоли и других цитокинов. ИФН- γ занимает центральное место в патогенезе заболевания и способствует развитию аутореактивных процессов (Van den Boorn J. G. et al., 2009; Harris J. E. et al., 2012; Rashighi M. et al., 2014; Bertolotti A. et al., 2014). Уровень ИФН- γ -индуцированных хемокинов CXCL9 повышается в сыворотке крови пациентов с витилиго (Rashighi M. et al., 2014). Также известно, что уровень CXCL9 и CXCL10 коррелирует с активностью заболевания (Abdallah M. et al., 2018; Wang X. X. et al., 2016). Проведенные исследования продемонстрировали повышенную экспрессию широкого спектра цитокинов в коже больных витилиго. В других проведенных исследованиях так же обнаружено, что концентрация хемокина CXCL9 является отличным биомаркером активности заболевания с чувствительностью 100% и специфичностью 93% (Strassner J. P. et al., 2017). Инвазивные иммуногистохимические исследования также подтвердили увеличение уровня CXCL9 в коже, пораженной витилиго, с заметной разницей в зависимости от активности заболевания (Bertolotti A. et al., 2014). Аналогично, повышение концентрации CXCL10 наблюдалось в неповрежденной коже у пациентов с активным процессом по сравнению со стабильными пациентами, а также отмечались повышенные значения у пациентов с витилиго по сравнению со здоровыми, была зафиксирована корреляция с площадью поражения. Связь с активностью заболевания была менее выражена (Maouia A. et al., 2016; Wang X. X. et al., 2016). Роль ИЛ-17 в патогенезе витилиго была рассмотрена Singh и др. (Singh R. K. et al., 2016; Elela M. A. et al., 2013; Bhardwaj S. et al., 2017; Bassiouny D. A. et al., 2011; Tembhre M. K. et al., 2013; Basak P. Y. et al., 2009). Индийскими учёными было проведено крупное исследование, включающее 280 человек. Целью данного исследования была оценка сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов, ИФН- γ и ИЛ-10, а также их соотношений у пациентов с несегментарным витилиго и у здоровых людей. Сывороточный ИФН- γ был повышен у пациентов с витилиго по сравнению с контрольной группой и у пациентов с активным процессом по сравнению со стабильным витилиго (Ala Y. et al., 2015; Speesckaert R. et al., 2017). Таким образом, биомаркеры активности витилиго были обнаружены как в коже, так и в сыворотке крови, однако, для

использования данного метода диагностики в повседневной практике необходимы дальнейшие исследования. Блокирование активности таких цитокинов и хемокинов, как CXCL9, CXCL10, ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-19, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-33, ИФН- γ , ФНО- α , может предотвратить развитие и прогрессирование витилиго (Тавитова А. Р. и соавт., 2022).

Генетическая теория. Большинство случаев витилиго не имеют семейного анамнеза, однако по данным некоторых авторов, примерно у 9% пациентов имеется один и более больной близкий родственник (Genevieve H. L. R. et al., 2019). Витилиго является полигенно наследуемым заболеванием и существует множество убедительных данных о большом значении генетических факторов в развитии заболевания. Впервые роль генетического компонента в возникновении витилиго была замечена в 1950 году учеными Stuttgen и Teindel, описавшими восемь семей, в которых несколько родственников были поражены витилиго, а некоторые страдали патологией щитовидной железы (Stuttgen G., 1950; Teindel H., 1950). Позже стали проводиться генетические исследования, когда и было установлено аддитивное полигенное наследование витилиго и появились данные о наследуемости заболевания от 46% до 72% случаев (Das S. K. et al., 1985; Hafez M. et al., 1983). Также было обнаружено, что конкордантность витилиго составляла 23% у монозиготных близнецов (Alkhateeb A. et al., 2003). Полигенная природа витилиго была подтверждена множеством исследований, в которых были идентифицированы 50 локусов, данные локусы совместно оказывают влияние на наследуемость витилиго, а также других аутоиммунных заболеваний. Для большинства этих локусов идентифицированы гены, часть из которых кодирует белки, играющие роль в иммунной регуляции, другие участвуют в клеточном апоптозе, а оставшиеся регулируют работу меланоцитов (Jin Y. et al., 2010; Jin Y. et al., 2012; Jin Y. et al., 2016). Развитие ДНК-технологий в конце XX века, в 1970-е годы, открыло эру тестирования генов-кандидатов, ассоциированных с множеством болезней, включая витилиго. Данный метод зачастую демонстрировал ложноположительные результаты, в связи с чем утратил свою актуальность. Также проводились исследования экспрессии генов, анализ сцепления генов в пределах

генома. В результате множества проведенных исследований были выделены следующие гены, предрасполагающие к развитию витилиго: CTLA4, NALP1, CAT, FOXD3, RPTN22, VIT1, MYG1, NLRP1, ESR1, AIS2, наиболее значимой и часто встречающейся была ассоциация с CTLA4 и с RPTN22 (Spritz R. A. et al., 2017). Данные гены связаны с развитием многих аутоиммунных заболеваний и, вероятно, лежат в основе эпидемиологической ассоциации витилиго с другими аутоиммунными болезнями (Blomhoff A. et al., 2004; La Berge G. S. et al., 2008; La Berge G. S. et al., 2008).

Окислительный стресс. Нарушения, связанные с окислительным стрессом, актуальны не только в дерматологической практике и являются патогенетически значимыми в развитии множества заболеваний. Многие исследования показали, что окислительный стресс может являться пусковым механизмом в патогенезе витилиго (Speeskaert R. et al., 2018). Суть данного состояния заключается в нарушении баланса между анти- и прооксидантной системами клеток и тканей. В ответ на стресс из меланоцитов высвобождаются активные формы кислорода (АФК). В свою очередь, это вызывает серьезные изменения антиоксидантной системы: дисбаланс повышенных маркеров окислительного стресса (супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, АФК) и значительное истощение запасов антиоксидантных механизмов (каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза и тиоредоксин, супероксиддисмутаза, и фермента метионинсульфоксидредуктазы А и Б) в коже и в крови, образование свободных радикалов становится неподвластным антиоксидантной системе, в результате чего свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на меланоциты (Bergqvist C. et al., 2020). На фоне окислительного стресса повреждаются биомолекулы, нарушается их биологическая активность, под действием свободных радикалов происходит окислительная дегградация липидов – их перекисное окисление (ПОЛ). Продукты ПОЛ могут служить индукторами и медиаторами стресса в клетках и тканях и являются основой множества воспалительных заболеваний и витилиго не исключение (Бохан Н. А. и соавт., 2018).

1.2.2. Факторы, оказывающие негативное влияние на характер течения заболевания

В возникновении заболевания также играют роль экзогенные и эндогенные факторы. Среди внешних выделяют механическое, химическое и чрезмерное ультрафиолетовое воздействие, стрессовый фактор (Picardo M. et al., 2015). Из эндогенных наибольшее значение придают сопутствующей соматической и инфекционной патологии, а именно, аутоиммунным заболеваниям, заболеваниям печени токсического или инфекционного генеза, глистными инвазиями (Ломоносов К. М., 2020; Тавитова А. Р., 2020; Круглова Л. С., 2016).

1.2.3. Коморбидные состояния у больных витилиго

В литературе имеются данные о коморбидных состояниях при витилиго, в их число входит аутоиммунный тиреоидит (гипотиреоз), очаговая алопеция, атопический дерматит, псориаз, локализованная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, сахарный диабет, вульгарная пузырчатка, рассеянный склероз и другие (Gianfaldoni S. et al., 2018; Lotti T. et al., 2014). Также в последних исследованиях принята во внимание связь витилиго с гипопаратиреозом и метаболическими нарушениями, в том числе с ожирением (Pietrzak A. et al., 2012).

1.3. Классификация и диагностика витилиго

Дерматологи всего мира выделяют два основных типа витилиго: сегментарный и несегментарный. Также существует смешанный тип, который представляет собой сочетание первых двух. В 2011 году международным консенсусом было решено выделить несегментарное витилиго от других существующих типов данного заболевания. Несегментарный тип витилиго характеризуется симметричным расположением высыпаний и зачастую бывает

ассоциирован с сопутствующей аутоиммунной патологией (Таблица 1) (Bergqvist C. et al, 2020).

Таблица 1 - Классификация витилиго (Ezzedine K. et al., 2012).

Тип витилиго	Подтип витилиго
Несегментарное витилиго (НСВ)	Локализованный (очаговый) Слизистый Акрофациальный Генерализованный Универсальный Редкие формы витилиго (гипохромное витилиго, точечная лейкодерма, фолликулярное витилиго)
Сегментарное витилиго (СВ)	Локализованный (очаговый) Унисегментарный Би- или мультисегментарный
Смешанное витилиго (НСВ+СВ)	Сочетание сегментарного и несегментарного типов

НСВ включает в себя локализованные, акрофациальные, слизистые, генерализованные, универсальные и редкие подтипы.

Для очагового витилиго характерно появление мелких изолированных очагов депигментации, без явной картины распространения и без склонности к эволюции (изменениям) после периода в 1-2 года. Однако очаговое витилиго может прогрессировать и переходить в другие подтипы несегментарного и сегментарного витилиго.

Слизистый подтип. При слизистом подтипе витилиго, как правило, в процесс вовлекается слизистая оболочка полости рта или половых органов. Возможно сочетание с генерализованным подтипом витилиго, либо как самостоятельное состояние с исключительным поражением слизистой оболочки и интактными кожными покровами.

Генерализованный и акрофациальный подтипы витилиго являются наиболее распространенными.

Акрофациальное витилиго характеризуется депигментированными пятнами, локализующимися на коже конечностей и/или лица. Отличительной особенностью является депигментация дистальных отделов пальцев и периорбитальной, периоральной областей. В дальнейшем процесс может прогрессировать и распространяться на другие участки кожного покрова, переходя в генерализованный или универсальный подтип. Одной из разновидностей акрофациального витилиго является lip-tip (губы-кончик), когда депигментация ограничена кончиками пальцев и губами (Sarkar R. et al, 2013).

Генерализованное витилиго характеризуется появлением очагов депигментации, часто расположенных симметрично. Поражения зачастую возникают в местах длительного давления, трения и/или травматизации. Начало заболевания обычно приходится на детский или юношеский возраст.

Универсальное витилиго. Универсальное витилиго представляет собой полную или практически полную депигментацию кожного покрова (поражается 80-90% площади поверхности тела) с возможным вовлечением в процесс волос. Ему обычно предшествует постепенно прогрессирующее генерализованное витилиго.

Существуют некоторые разновидности витилиго, которые трудно отнести к тому или иному классическому типу витилиго.

- Гипохромное витилиго характеризуется возникновением гипопигментированных пятен без предшествующего воспаления в себорейных зонах (лицо, волосистая часть головы, туловище). Данная разновидность витилиго встречается у лиц со смуглой кожей (фототип V, VI) (Ezzedine K. et al., 2015).

- Точечная лейкодерма: выглядит в виде точечных депигментированных пятен размером от 1 до 1,5мм, локализованных на любом участке кожного покрова.

- Фолликулярное витилиго. Лейкотрихия. Известно, что лейкотрихия наиболее характерна для сегментарного витилиго, как правило, следует за появлением депигментированных пятен и ограничена размером пятна (Lee D. Y. et al., 2011). Лейкотрихия является маркером прогрессирования заболевания и обычно предвещает неблагоприятный прогноз репигментации. Такой термин, как фолликулярное витилиго, предложен недавно, данный подтип встречается

значительно реже остальных. Для фолликулярного витилиго характерно изолированное повреждение волосяного фолликула с интактным эпидермисом (Kamat D. et al., 2019; Gan E. Y. et al., 2016; Ezzedine K. et al., 2012). Лейкотрихия и галоневусы в самом начале заболевания могут быть предвестниками развития смешанного витилиго у больных с СВ.

Были проведены исследования, которые позволили выделить два фенотипа НСВ: первый, характеризующийся ранним началом (до 12 лет), ассоциируется с галоневусами и преждевременным семейным поседением волос; второй, с более поздним началом, часто характеризуется акрофациальной локализацией (Ezzedine K. et al., 2014; Ezzedine K. et al., 2012).

В отличие от НСВ, сегментарное витилиго имеет типичную одностороннюю локализацию и реже свидетельствует о наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Сегментарное витилиго развивается быстро, обычно в течение 6-24 месяцев, но в большинстве случаев остаётся стабильным: в течение года от начальных проявлений процесс приостанавливается и в редких случаях наблюдается дальнейшее прогрессирование. Распространение возникает чаще по тому же дерматому. При сегментарном витилиго морфологический элемент аналогичен таковому при несегментарном, однако, отличительной особенностью является локализация пятен в пределах одного дерматома, либо одностороннее расположение высыпаний, ограниченных линиями Блашко. Наиболее частой локализацией является дерматом ветвей тройничного нерва (Bergqvist C., 2020).

Смешанное витилиго представляет собой сочетание СВ и НСВ. Его клинические особенности включают в себя:

(1) отсутствие сегментарного распределения депигментированных участков при рождении и в первый год жизни;

(2) НСВ возникает вслед за СВ, спустя не менее чем 6 месяцев;

(3) СВ поражает не менее 20% дерматомных сегментов и зачастую локализуется вдоль линий Блашко (невидимые линии, не связанные с нервной, лимфатической системами и ходом мышц, проявляющиеся лишь при некоторых заболеваниях, в том числе и кожи);

(4) разница в реакции на терапию узкополосным ультрафиолетом В (УФБ-311нм) между СВ (плохой ответ) и НСВ (хороший ответ).

Диагностика витилиго

Постановка диагноза, как правило, незатруднительна и основана на физикальном обследовании и оценке клинической картины. Однако в некоторых случаях для уточнения диагноза используют различные инвазивные и неинвазивные методики. В рамках лабораторной диагностики определение концентрации цитокинов представляется весьма перспективным и может быть полезным для прогнозирования вероятности прогрессирования заболевания и ответа на проводимую терапию. Такие биомаркеры активности витилиго, как цитокины, были обнаружены как в коже, так и в сыворотке крови, однако, для использования данного метода диагностики в повседневной практике необходимы дальнейшие исследования.

Инвазивная диагностика витилиго не является востребованной, однако возможно проведение гистологического исследования. Гистологическое исследование является травматичным, редко используемым, но достоверным методом диагностики и демонстрирует прогрессирующую потерю и отсутствие меланоцитов, воспалительную реакцию, преимущественно на границе со здоровой кожей, в виде инфильтрации CD31, CD41, CD81 Т-лимфоцитов в эпидермисе и дерме. Данные изменения наиболее выражены при активном процессе (Benzekri L. et al., 2017; Faria A. R. et al., 2014; Van Geel N. A. et al., 2010).

При иммуногистохимическом исследовании отмечается увеличение CD3, CD4, CD8 при активном витилиго, тогда как при стабильном процессе их уровень значительно ниже. Эпидермальная инфильтрация CD8-лимфоцитами является признаком активной деструкции меланоцитов. Также выраженная инфильтрация CD123 и плазмацитоидными дендритными клетками (pDCs) была выявлена в активных очагах и в меньшем количестве в стабильных очагах, при этом видимо здоровая кожа была полностью лишена pDCs.

Наиболее современным является метод отражательной конфокальной микроскопии (*reflectance confocal microscopy*), благодаря которому степень активности процесса определяется неинвазивно, в отличие от гистологического исследования. Данный метод обеспечивает высокое разрешение изображений и визуализацию на глубину 200-350 мкм (от эпидермиса до сетчатого слоя дермы). Оценивают: 1) наличие пигмента в пораженной коже, видимо здоровой и на границе; 2) четкая или нечеткая граница поражения; 3) воспалительную клеточную инфильтрацию на краю поражений; 4) регенерацию меланоцитов – наличие дендритных меланоцитов в очаге поражения (Li W. et al., 2013; Benzekri L. et al., 2017).

Также с целью диагностики используют лампу Вуда, в лучах которой отмечается сине-белая флуоресценция очагов депигментации при витилиго и резкое отграничение их от здоровой кожи (Iannella G. et al., 2016; Gawkrödger D. J. et al., 2008).

С целью дифференциальной диагностики оптимально использование дерматоскопии. Для витилиго характерна остаточная перифолликулярная пигментация и телеангиэктазии, которые отсутствуют при других нарушениях пигментации. Также данный метод позволяет определить степень активности процесса: при прогрессировании отмечается перифолликулярная пигментация, а при стабилизации – депигментация (Thatte S. S. et al., 2014; Kumar Jha A. et al., 2018; Wali V. et al., 2016).

1.4. Лечение витилиго: современный взгляд на проблему

Лечение витилиго и в настоящее время является одной из самых актуальных дерматологических проблем во всём мире. Большинство методов терапии не продемонстрировали выраженной эффективности и подразумевают затрату большого количества времени для достижения даже минимальных результатов. В современной дерматологии существуют различные схемы лечения витилиго, но

эффективность некоторых из них всё ещё сомнительна и требует проведения дополнительных исследований (Тавитова А. Р., 2020).

Существуют консервативные, физиотерапевтические и хирургические методы лечения, которые способствуют стабилизации процесса и репигментации пораженных очагов. Выбор метода лечения должен быть индивидуализирован и зависит от нескольких факторов, в том числе от активности процесса, площади поражения, фототипа и локализации высыпаний. Прогрессирующее витилиго требует назначения системной терапии, на активность заболевания указывает положительный феномен Кёбнера (Vaan Geel N. et al., 2012; Khurram H. et al., 2017; Agarwal S. et al., 2013). Также в пользу активности процесса могут говорить так называемые конфетти-подобные очаги депигментации или точечная депигментация в виде многочисленных нефолликулярных пятен 1-5мм в диаметре (Menchini G. et al., 2013; Njoo M. D. et al., 1999; Sosa J. J. et al., 2015).

На эффективность терапии влияет локализация процесса. Известно, что акрофациальное витилиго, с расположением очагов перорально и на коже дистальных отделов конечностей, плохо поддается лечению и требует затраты большего количества времени для достижения клинического эффекта, чем витилиго с расположением очагов на лице, шее, туловище (Brazzelli V. et al., 2007). Оценка ответа на терапию является важным критерием, однако для определения эффективности необходимо лечение в течение не менее чем 2-3 месяцев.

Многие препараты, используемые для лечения витилиго, назначаются off-label, так как ранее разработанные схемы зачастую неэффективны. В 2008 году Британская ассоциация дерматологов опубликовала клинические рекомендации по диагностике и лечению витилиго (Gawkrodger D. J. et al., 2008). Рассмотренные варианты лечения включали местную терапию (например, кортикостероиды, иммуномодуляторы, экстракт плаценты - мелагенин и витамин D), фототерапию (например, узкополосный ультрафиолет В (УФБ), длинноволновой ультрафиолет (УФА) в сочетании с псориаленом (ПУВА) и эксимерная лампа, лазер), системную терапию (глюкокортикостероиды (ГКС), антиоксиданты), хирургические методики и другие вмешательства (комбинированное лечение). На начальных этапах терапии

основной целью является стабилизация процесса, а в дальнейшем и репигментация пораженных очагов. Подробный алгоритм, который демонстрирует пошаговый подход показан на Рисунке 1.

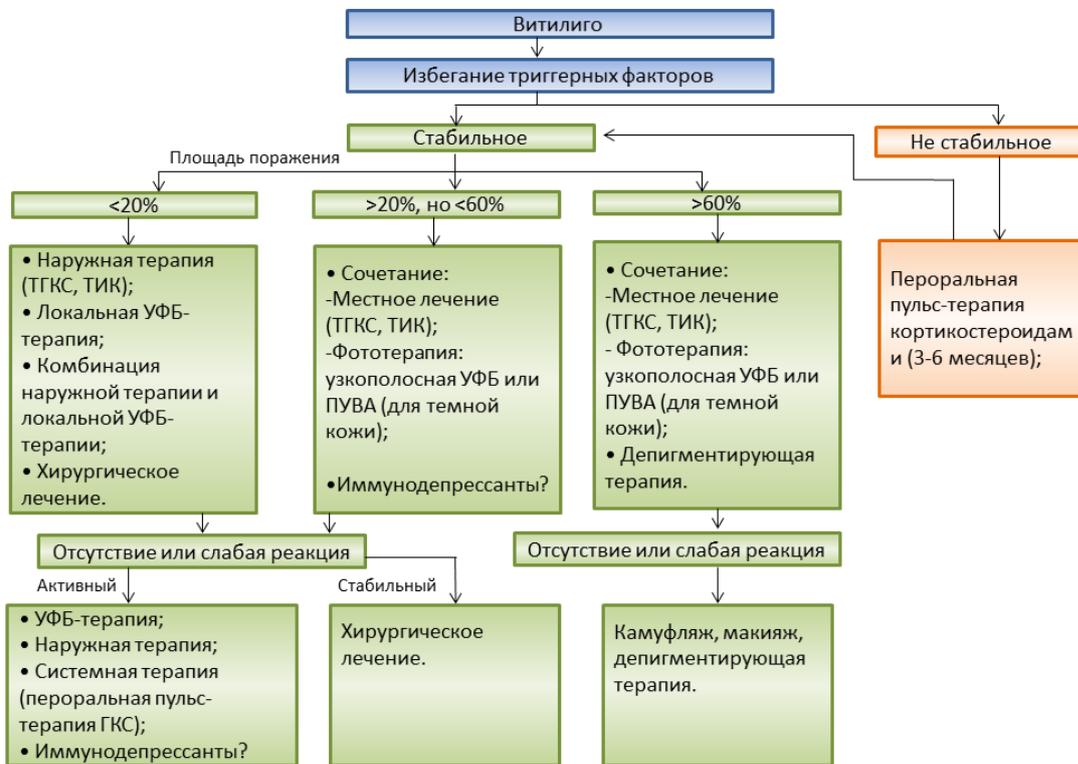


Рисунок 1 - Алгоритм ведения при лечении витилиго. ТГКС- топические глюкокортикостероиды; ТИК- топические ингибиторы кальциневрина; УФБ-терапия - узкополосная ультрафиолетовая терапия В; ПУВА-терапия – фотосенсибилизатор + длинноволновое УФ-облучение (Picardo M. et al., 2015)

Для подбора корректной терапии целесообразно учитывать следующие факторы: фототип кожи по Фитцпатрику, локализацию процесса, вовлеченность волос, давность заболевания, феномен Кёбнера, наличие сопутствующей патологии, в особенности аутоиммунного генеза (в том числе и заболевания щитовидной железы) (Taieb A. et al., 2013). Известно, что предиктором успешной терапии является небольшая давность болезни, IV-VI фототип кожи, локализация пятен на коже лица, шеи, туловища, в то время, как акральная локализация и наследственно обусловленное витилиго плохо поддаются лечению (Afsheen B. et al., 2014; Hann S. K. et al., 1996).

Фототерапия в лечении витилиго.

Первые данные об использовании фототерапии в лечении кожных заболеваний датируются 1400 годом до нашей эры, когда в Индии больным витилиго давали определённые экстракты, *Ammi majus* (Амми большая) и *Psoralea corylifolia* (Псоралея лецинолистная), активные ингредиенты которых включали псорален. Затем данных больных подвергали инсоляции (Fitzpatrick T. V. et al., 1959). Путь до современной фототерапии был долгим, лишь в 1903 году Нильс Финсен использовал ультрафиолетовое облучение для лечения волчанки (Roelandts R., 2002), а в 1974 году была применена ПУВА-терапия в лечении псориаза (Parrish J. A. et al., 1974). Между тем в 1988 году Van Weelden (Van Weelden H. et al., 1988) и Green (Green C. et al., 1988) ввели узкополосной ультрафиолет В для лечения псориаза, который в 1997 году был использован впервые при лечении витилиго (Westerhof W. et al., 1977). В наши дни в лечении витилиго активно применяется фототерапия, а именно узкополосная УФБ-терапия, реже ПУВА-терапия, по методике 2-3 разового облучения в неделю при начальной дозе от 100 до 280 мДж/см². На каждом последующем посещении дозировка может быть увеличена на 10-20%, до возникновения легкой эритемы (Singh R. K. et al., 2016). Ранее ПУВА-терапия была основным методом фототерапевтического лечения, в настоящее же время наиболее эффективной и безопасной считается УФБ-терапия при витилиго. Многие исследователи сравнивали профили эффективности этих методик. Они обнаружили, что для УФБ-терапии характерна более стабильная репигментация, меньше побочных эффектов (Parsad D. et al., 2006; Bhatnagar A. et al., 2007; El Mofty M. et al., 2006; Yones S. S. et al., 2007). При витилиго, охватывающем большую площадь, узкополосная УФБ-терапия должна проводиться в течение как минимум 3 месяцев для достижения стабильности. В случае положительного ответа следует проводить поддерживающую терапию не менее чем 9 месяцев. Для достижения синергетического эффекта возможно сочетание с топическими средствами (Taieb A. V. et al., 2013). В лечении витилиго применяется и УФА-1 фототерапия. УФА – длинноволновые ультрафиолетовые лучи (320-400нм), благодаря способности проникать в более глубокие слои кожи,

оказывают действие на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты и клетки воспалительного инфильтрата (Оспанова С. А. и соавт., 2013).

Лазерные технологии не обошли и дерматологию, так, в лечении витилиго используется УФА-1 лазер - 355нм, оказывающий иммуномодулирующее действие. Проведённые исследования, с использованием данного лазера, демонстрируют хороший клинический результат. В исследовании для оценки безопасности и эффективности лазера Alba 355 (УФ-А лазера со спектром 355 нм) был отобран 21 пациент с витилиго, данные пациенты ранее безуспешно лечились с помощью других традиционных методов фототерапии. В ходе исследования больные подвергались облучению 1 раз в неделю в дозе 120 Дж / см² в течение 24 недель. Было замечено, что 17 пациентов (81%) достигли репигментации более 75% и 3 пациента (14%) показали заметное улучшение с репигментацией 50-75%. Только один пациент показал неудовлетворительную реакцию на лечение (Lotti T. et al., 2018). Другие исследователи утверждают о положительной динамике у 53% пациентов в конце восьмой недели терапии, результат сохранялся и через 12 недель после окончания курса (Babino G. et al., 2016).

Имеются данные о применении в терапии витилиго титан-сапфирового лазера с длиной волны 311нм. Ученые Вае J. М. и соавторы в 2017 году провели пилотное исследование, в которое включили 14 пациентов, страдающих несегментарным витилиго. Данные пациенты получали терапию титан-сапфировым лазером и 0,1% мазью такролимуса. Количество сеансов варьировало от 13 до 47, а средняя кумулятивная доза - от 4400 до 24450 мДж/см. 79% пациентов показали значительную репигментацию после 21 процедуры. У 36% пациентов в качестве нежелательной реакции наблюдалась стойкая эритема в течение 48 часов, которая самостоятельно регрессировала через 3-4 дня (Вае J. М. et al., 2017).

При отсутствии ответа на фототерапию и местное лечение и при быстром прогрессировании заболевания целесообразно присоединение к терапии системных кортикостероидов. Многими дерматологами практикуется пульс-терапия, когда пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) назначаются 2 раза в

неделю (Gawkrodger D. J. et al., 2008). Было проведено крупное исследование на 444 пациентах, получавших перорально низкие дозы дексаметазона (2,5 мг) в течение двух дней в неделю. Стабилизация заболевания отмечена у 408 (91,8%) пациентов с частичной репигментацией. Рецидив был отмечен у 12,25% пациентов, ремиссия в среднем составила $55,7 \pm 26,7$ недель. 41 (9,2%) пациент жаловался на побочные эффекты, такие как увеличение веса, утренние высыпания и вялость (Kanwar A. J. et al., 2013). Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях (Pasricha J. S. et al., 1993). Роль системных кортикостероидов в лечении витилиго, бесспорно, велика, однако, их применение в некоторых клинических ситуациях не представляется возможным.

Неоспоримый вклад в терапию множества аутоиммунных, воспалительных заболеваний внесли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и их внедрение в дерматологическую практику казалось многообещающим. Эра биологических методов лечения началась с 1984 года, когда группа ученых во главе с датским иммунологом Нильсом Ерне получила Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие принципа продукции моноклональных антител (Nobelprize.org). В наши дни ГИБП применяются в лечении ревматоидного артрита, псориаза, алопеции, атопического дерматита, крапивницы и многих других заболеваний (Speesckaert R. et al., 2019), однако мнение ученых о лечении больных витилиго данной группой препаратов расходятся. Имеются данные о возникновении очагов депигментации при терапии биологическими препаратами сопутствующей патологии: в одном из исследований было обнаружено, что риск развития витилиго выше в 2 раза у людей, получивших курсы терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) (Вае J. M. et al., 2018). А 52-летний пациент, получавший эфализумаб по поводу псориаза, через 6 недель от начала подкожных инъекций вещества, отметил частичную репигментацию очагов витилиго, ранее резистентных к проводимой ПУВА-терапии. Однако, спустя 2 месяца после отмены препарата очаги вновь полностью депигментировались (Wakkee M. et al., 2008).

Роль метотрексата в лечении аутоиммунных заболеваний.

Метотрексат (МТХ) синтезирован в 50 - х годах прошлого века, в качестве противоопухолевого лекарственного средства с антипролиферативным действием, а в настоящее время является наиболее часто используемым иммунодепрессантом в дерматологии. Как известно, метотрексат является синтетическим аналогом фолиевой кислоты и оказывает антипролиферативное, противовоспалительное, цитостатическое действие. МТХ один из первых иммуносупрессоров, используемых в лечении стероидорезистентных заболеваний, в том числе и в дерматологической практике. Его применение показало свои противовоспалительные свойства, включая воздействие на цитокины, которые играют одну из ключевых ролей в патогенезе заболеваний иммунной этиологии, в том числе и витилиго. Известно, что метотрексат снижает синтез IL - 1, IL - 6, TNF - α , IFN - γ и подавляет хемотаксис нейтрофилов в дерму (Shen S. et al., 2012; Dayan M. et al., 1997; Neurath M. F. et al., 1999).

Имеются ограниченные данные относительно применения системных иммунодепрессантов, отличных от кортикостероидов в лечении витилиго (Tavitova A., 2022). Рандомизированное сравнительное исследование, проведенное на 52 пациентах с витилиго, показало, что метотрексат не менее эффективен, чем пероральная пульс-терапия бетаметазоном или дексаметазоном и предполагает, что метотрексат может быть использован у пациентов с активным витилиго, если кортикостероиды противопоказаны (Singh H. et al., 2015). В). В 2017 году Garza-Mayers и Kroshinsky (2017) сообщили об успешном применении метотрексата (МТХ) с постепенным увеличением дозы от 12,5 до 25 мг/нед, при лечении витилиго. Авторы продемонстрировали три клинических случая. При быстро прогрессирующем генерализованном витилиго положительная динамика была отмечена уже через 6 недель, а серьезных побочных эффектов замечено не было. Также известно, что у данных пациентов ранее не отмечалось улучшения на фоне проводимой терапии топическими ингибиторами кальциневрина и фототерапии (Garza-Mayers A. C. et al., 2017)

Пути введения метотрексата разнообразны, препарат может вводиться внутримышечно, подкожно, перорально. В 1971 году Вайнштейном и его коллегами были предложены следующие режимы дозирования и применения препарата: однократно или дважды в неделю, трёхкратный режим дозирования с 12-часовыми интервалами (Mainman H. et al., 2010; Hamilton R. A. et al., 1997; Wegrzyn J. et al., 2004). Наиболее часто в дерматологической практике путь введения метотрексата бывает парентеральным (внутримышечно, подкожно), реже – энтеральным (перорально). Часто встречающимся побочным эффектом метотрексата является патология желудочно-кишечного тракта, что может усугубляться энтеральным приёмом препарата. Имеются данные о более высокой биодоступности метотрексата и о минимальном количестве побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при подкожном введении по сравнению с пероральным (Pichlmeier U., 2014). Имеются научные данные о благоприятной переносимости метотрексата в малых дозах при длительном применении. Так, у троих пациентов с витилиго, получавших метотрексат в низких дозах (12,5-25мг в неделю) на протяжении 11-16 месяцев, удалось достичь значительной репигментации очагов. О серьёзных побочных эффектах не сообщалось (Garza-Mayers A. K., 2017). Также имеются данные об отсутствии клинической пользы у пациентов, получавших более высокие дозы метотрексата (>15мг/нед), по сравнению с пациентами, получавшими более низкие дозы метотрексата при ревматоидном артрите (Bergstra S. A., 2017).

Первичный метаболит метотрексата, полиглутамат, конкурентно ингибирует дигидрофолат-редуктазу, предотвращая снижение кофакторов фолиевой кислоты. Это приводит к ингибированию синтеза тимидалата, тем самым предотвращая синтез пириимидина. Другие фолат-зависимые ферменты, ингибируемые полиглутаматом, включают аиноимидазол-карбоксамид-рибонуклеозид (AICAR) трансформилазу. Подавление AICAR ухудшает синтез пуринов. Метотрексат истощает внутриклеточные запасы активированного фолата и, таким образом, нарушает репликацию клеток. Это приводит к подавлению пролиферации эпидермальных клеток (Chan E. S. et al., 2010). Ингибирование полиаминов

способствует его противовоспалительному эффекту (Nesher G. et al., 1991). Ингибирование AICAR-трансформилазы приводит к повышению уровня AICAR, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточного и внеклеточного аденозина. Аденозин – пуриновый нуклеозид, который рассматривается как эндогенное противовоспалительное соединение. Он подавляет окислительный взрыв нейтрофилов, моноцитов, предотвращает хемотаксис лейкоцитов, подавляет секрецию множества цитокинов моноцитами и макрофагами, в том числе фактор некроза опухоли- альфа, ИЛ-10, ИЛ-12, что является патогенетически значимым в лечении витилиго. Антипролиферативное действие метотрексата (MTX) опосредуется ингибированием фолатзависимых путей. Считается, что противовоспалительное действие обусловлено повышением уровня аденозина в результате повышения уровня аминоимдазол-карбоксамид-рибонуклеотида (AICAR). На Рисунке 2 изображён механизм действия метотрексата (Shen S. et al., 2011).

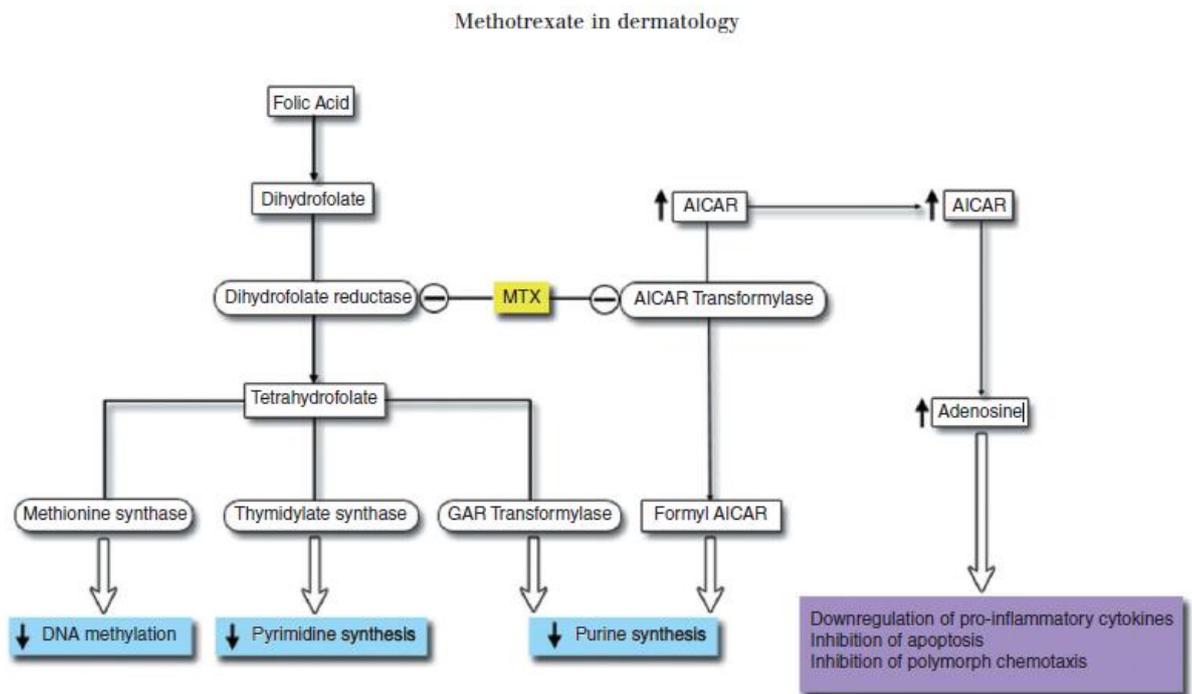


Рисунок 2 - Механизм действия метотрексата

Витилиго является полифакторным заболеванием со сложным патогенезом, что делает лечение данной патологии затруднительным. В связи с этим

необходимым является усовершенствование имеющихся схем терапии витилиго, поиск новых аспектов, влияющих на патогенез заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов с витилиго: критерии отбора пациентов в исследование. Клинический метод исследования

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.

Критерии включения в исследование:

1) Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всеми пациентами, принявшими участие в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие, одобренное этическим комитетом. До подписания согласия пациентам предоставлялось достаточное количество времени для ознакомления с информацией о методиках обследования и предстоящих курсах терапии. В согласии было изложено подробное описание возможной пользы и риска от участия.

2) Установленный диагноз несегментарного витилиго. В исследование было включено 77 пациентов обоих полов с диагнозом несегментарного витилиго, с разной продолжительностью заболевания и локализацией высыпаний.

3) Возраст от 18 до 70 лет.

4) Субъекты, которым показана системная терапия ввиду распространенности процесса/неэффективности ранее проводимой терапии, в том числе фототерапии (УФБ-311нм, ПУВА-терапия), иммуносупрессивной терапии, а также при наличии противопоказаний или непереносимости к другим видам системного лечения.

5) Отсутствие нарушений почечной и печёночной деятельности, лейко- и тромбоцитопении на основании клинического и биохимического анализов крови. Уровень тромбоцитов и лейкоцитов должен превышать нижнюю границу референсных значений (лейкоциты: $4-10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты: $150-400 \times 10^9/\text{л}$).

Критерии невключения в исследование:

1) Возраст младше 18 и старше 70 лет.

2) Беременность и кормление грудью.

3) Гиперчувствительность к метотрексату или к другим компонентам препарата в анамнезе.

4) Применение иных лекарственных средств: НПВС, барбитуратов, сульфаниламидов, кортикостероидов, тетрациклинов (усиливают и пролонгируют действие метотрексата), непрямых антикоагулянтов – производные кумарина или индандиола (усиливается действие, риск кровотечения).

5) Системная терапия, проведенная в срок до 6 месяцев от начала исследования.

6) Наличие сопутствующей патологии (тромбоцитопения, анемия, нарушение функции почек и печени, в том числе стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз неясной этиологии, психические расстройства, активный/латентный туберкулёз). Пациенты, страдающие сопутствующей патологией, в обязательном порядке были консультированы смежными специалистами для исключения противопоказаний к запланированной терапии.

7) Наличие активного инфекционного процесса в срок до 2 недель от начала исследования.

8) Положительные маркеры ВИЧ, гепатитов В, С.

9) Вакцинация любым видом вакцин (живые, инактивированные) в срок до 8 недель от начала исследования.

Критерии исключения из исследования:

1) Желание пациента прекратить участие в исследовании.

2) Беременность.

3) Несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения.

4) Заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью (повышение уровня креатинина, повышение печёночных трансаминаз более чем в 2 раза, лейко- и тромбоцитопения).

Всем пациентам проводилось физикальное обследование. Клинический метод включает 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.

Учитывая локализацию и распространенность высыпаний, согласно классификации, предложенной Ezzedine K. et al. (2012), определяли тип и подтип витилиго.

Всем пациентам проводился общий осмотр кожных покровов, осмотр в лучах люминесцентной лампы Вуда, а также оценка площади поражения с помощью витилиго-калькулятора, который определял площадь поражения относительно площади поверхности тела в процентном соотношении.

Фототип кожи определялся по классификации, предложенной В. В. Владимировым, таким образом, I фототипу соответствовали люди со светлыми и рыжими волосами, белой кожей с веснушками, голубыми глазами, у которых возникает эритема без последующей пигментации; II фототип кожи наблюдается у людей с русыми или каштановыми волосами, смуглой кожей, карими глазами и характеризуется возникновением эритемы с последующей пигментацией; III фототип кожи – характерен для людей с каштановыми или черными волосами, смуглой кожей, карими или черными глазами и сопровождается пигментацией без эритемы (Владимиров В. В., 2009).

2.2. Инструментальный метод исследования

С целью диагностики и дифференциальной диагностики в исследовании использовалась люминесцентная лампа Вуда. Лампа Вуда излучает длинноволновой спектр в ультрафиолетовом диапазоне. Длина волны не превышает 400нм (чаще 365нм). В тёмном кабинете на расстоянии 15-20см от

поверхности кожного покрова проводился осмотр очагов депигментации в лучах лампы. Процесс в среднем занимал 2 минуты.

2.3. Лабораторные методы диагностики

2.3.1. Клинический анализ крови. Биохимический анализ крови

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. В общем анализе крови контролировался уровень лейкоцитов, тромбоцитов, в биохимическом – концентрация аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, билирубина, креатинина, азота мочевины.

2.3.2. Контроль иммунного статуса. Определение уровня интерлейкинов, интерферонов, факторов некроза опухоли, хемокинов в сыворотке крови

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. Мультиплексный анализ позволил одновременно детектировать все необходимые анализы в одном образце, с использованием 25мкл образца. 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:

Продолжение Таблицы 2

УФБ-терапия 3р/нед., Метотрексат 10мг 1р/нед., Фолиевая кислота 5мг/сут.	+	-	+	-	+	-	-
УФБ-терапия 3р/нед.	+	-	+	-	+	-	-

Пациентам в ходе исследования было рекомендовано избегать употребление алкоголя и препаратов, оказывающих гепатотоксичность, а также избегать зачатия во время лечения метотрексатом и после - мужчинам в течение 3 месяцев, женщинам – спустя не менее чем один овуляционный цикл. Исключить одновременное применение метотрексата и нестероидных противовоспалительных средств, барбитуратов, сульфаниламидов, кортикостероидов, тетрациклинов, триметоприма, хлорамфеникола, парааминобензойной и парааминогиппуровой кислот, пробенецида. Противопоказанием к применению метотрексата являлись: Гиперчувствительность, иммунодефицит, анемия (в том числе гипо- и апластическая), лейкопения, тромбоцитопения, лейкоз с геморрагическим синдромом, печеночная или почечная недостаточность. Применение метотрексата было ограничено у пациентов с инфекционными заболеваниями, язвами полости рта и желудочно-кишечного тракта, перенесенными в недавнем времени операциями, подагрой или почечными конкрементами в анамнезе (риск гиперурикемии).

Терапия, проводимая пациентам группы сравнения (Группа 2).

Помимо основной группы, в исследование были включены пациенты, страдающие витилиго, но получавшие монофототерапию (УФБ-311нм) - группа 2.

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

Таблица 3 - Ориентировочный график повышения дозы УФБ

День недели	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Неделя терапии							
Первая	0,1 Дж/см ²	-	0,2 Дж/см ²	-	0,3 Дж/см ²	-	-
Вторая	0,4 Дж/см ²	-	0,5 Дж/см ²	-	0,6 Дж/см ²	-	-
Третья	0,7 Дж/см ²	-	0,8 Дж/см ²	-	0,9 Дж/см ²	-	-

Первоначальная 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.

К проведению фототерапии не допускались пациенты с гипертонической болезнью II, III степени, с патологией зрительного аппарата (катаракта, глаукома), с эндокринопатиями, с доброкачественными и злокачественными новообразованиями, с повышенной светочувствительностью.

Переносимость терапии оценивалась с учётом возможных побочных эффектов от препаратов и методик, применяемых в ходе исследования. Оценка побочных и нежелательных явлений осуществлялась на каждом визите. Учитывались данные общего и биохимического анализов крови, контролировались уровни лейкоцитов, тромбоцитов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, креатинина, азота мочевины. Также учитывались 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.

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. с группой учёных провели сравнительный анализ между VES (Vitiligo Extent Score) и VASI (Vitiligo Area Scoring Index). VES продемонстрировал наибольшую надёжность, достоверность и удобство, чем VASI (Van Geel N. et al., 2016).

Клинический эффект определялся по стабилизации и по интенсивности репигментации. Репигментация оценивалась, как 51-99%, 25-50%, менее 25%. 51-99% репигментации - выраженный положительный эффект (ПЭ), 25-50% - умеренный и менее 25% - слабый ПЭ.

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. Интерпретация суммированных баллов представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Дерматологический индекс качества жизни

Всего баллов	Объяснение
0-1	Не воздействует на жизнь пациента

Продолжение таблицы 4

2-5	Незначительное воздействие на жизнь пациента
6-10	Умеренное воздействие на жизнь пациента
11-20	Очень сильное воздействие на жизнь пациента
21-30	Чрезвычайно сильное воздействие на жизнь пациента

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.

2.5. Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью специализированного программного обеспечения (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. Рассчитаны показатели вариации вокруг среднего значения – стандартное отклонение и коэффициент вариации. Для показателей, принимающих значения разных знаков, коэффициент вариации не рассчитывался.

Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки (Louis T.A. et al., 2009).

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. Нулевая гипотеза при каждой проверке распределения для каждого показателя: распределение изучаемого показателя согласуется с нормальным законом. Альтернативная гипотеза - распределение изучаемого показателя отличается от нормального. Чем ниже P -значение, тем меньше данные согласуются с нулевой гипотезой. Для показателей, имеющих нормальное распределение, использованы параметрические критерии сравнения двух и более групп. Для показателей, распределение которых отличается от нормального, дополнительно рассчитаны также непараметрические критерии сравнения двух групп.

Для сравнения распределений количественных признаков в группах использованы непараметрический критерий Андерсона-Дарлинга. Нулевая гипотеза – две выборки взяты из популяций с одинаковыми распределениями, альтернативная гипотеза – выборки принадлежат популяциям с разными распределениями. P -значение критерия рассчитывается методом Монте-Карло.

Теснота корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценена линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для оценки тесноты взаимосвязи порядковых признаков (ДИКЖ) использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для каждой пары показателей нулевая гипотеза: коэффициент корреляции данных показателей равен нулю (корреляционная связь отсутствует). Альтернативная гипотеза – коэффициент корреляции отличается от нуля.

Сравнение значений коэффициентов корреляции Пирсона в каждой группе ДО и ПОСЛЕ выполнено на основе 5 методов для зависимых групп. Сравнение коэффициентов корреляции одних и тех же показателей в разных группах в один и тот же период выполнено на основе z -критерия Фишера для независимых групп. В каждом случае нулевая гипотеза: разность коэффициентов корреляции равна нулю (т.е. коэффициенты равны), альтернативная гипотеза: разность коэффициентов

корреляции отличается от 0. Доверительные интервалы разности как зависимых, так и независимых коэффициентов корреляции рассчитаны по методу Зоу (Zou's, 2007). Расчеты выполнены в он-лайн калькуляторе <http://comparingcorrelations.org/>.

Линейные регрессионные модели для абсолютных изменений показателей VES и ДИКЖ получены методом наименьших квадратов. Адекватность моделей проверена на основе анализа остатков.

Перед сравнением лабораторных показателей ДО и ПОСЛЕ лечения (в двух зависимых выборках) проведена проверка согласия распределения разности значений каждого показателя (ПОСЛЕ – ДО) с нормальным распределением. При соответствии распределения разности нормальному закону для сравнения показателей ДО и ПОСЛЕ использованы параметрический t-критерий Стьюдента для парных выборок. Если распределение разности не согласовывались с нормальным законом, использовался непараметрический ранговый парный W-критерий Вилкоксона.

Для парного t-критерия Стьюдента нулевая гипотеза для каждого показателя - средние значения соответствующего показателя до и после лечения не различаются (т.е. среднее значение разности после - до равно нулю). Альтернативная гипотеза - средние значения до и после лечения различаются (т.е. среднее значение разности после - до отличается от нуля). Для непараметрического парного рангового критерия Вилкоксона нулевая гипотеза для каждого показателя - медианные значения показателя до и после лечения не различаются (т.е. медиана разности значений показателя после - до равна нулю). Альтернативная гипотеза - медианные значения до и после лечения различаются (т.е. медиана разности значений показателя после - до отличается от нуля). При использовании параметрического критерия Стьюдента практическая важность различий оценивалась стандартизированным эффектом по Коэну. При расчете рангового критерия Вилкоксона рассчитана медианная разность Ходжеса-Лемана.

Сравнение значений одинаковых показателей до / после лечения в группах 1 и 2 выполнены с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае неоднородности дисперсий использовался

критерий Уэлча, проверка однородности дисперсий выполнена с помощью критерия Левина) или непараметрического U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от характера распределения изучаемого признака в выборках.

Для t-критерия Стьюдента нулевая гипотеза для каждого признака в каждом периоде - средние значения соответствующего признака в группах 1 и 2 не различаются. Альтернативная гипотеза: средние значения различны.

Для U-критерия Манна-Уитни нулевая гипотеза для каждого признака в каждом периоде - распределения соответствующего признака (и значит, медианные значения) в группах 1 и 2 не различаются. Альтернативная гипотеза - распределения признака (и медианные значения) различны.

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).

Нулевая гипотеза однофакторного дисперсионного анализа ANOVA для любого показателя: средние значения данного показателя до или после в подгруппах с разными результатами лечения равны. Альтернативная гипотеза: среднее значение данного показателя хотя бы в одной группе отличается от других. При однородности дисперсий в группах (для проверки использовался критерий Левина и Бартлетта) в ANOVA использован F-критерий Фишера, в случае неоднородности дисперсий – критерий Уэлча.

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 неоднородности дисперсий на основе критерия Гаймса-Хоуэла (Games-Howell). Стандартизированный эффект различий при попарных апостериорных сравнениях оценивался по Коэну, не скорректирован на множественные сравнения и неоднородность дисперсий.

Сравнение подгрупп с разными результатами лечения по категориальным признакам (пол, сопутствующие заболевания), а также сравнение групп по результатам лечения выполнялось с помощью точного критерия Фишера для таблиц 2×2 и критерия Фишера – Фримана – Холтона для таблиц сопряженности размера $r \times c$. Нулевая гипотеза – частота встречаемости отдельных уровней категориального признака в разных группах / подгруппах не различается. Альтернативная гипотеза – хотя бы в одной подгруппе частота встречаемости отдельных уровней признака отличается от других.

Согласно рекомендациям, восходящим к Колмогорову А. Н. и подтвержденным около 50 лет спустя (Sterne, Davey Smith, 2001), а также обоснованным с бейзовской точки зрения (Colquhoun 2014; Johnson 2013), в качестве критического (порогового) уровня значимости использовано значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы (Benjamin et al., 2018), а также (Benjamin D. J. et al., 2019)

При попадании наблюдаемого P -значения в «серую зону» ($0,005 < p < 0,05$), дополнительно рассчитан максимальный фактор Бейза по Селлке (Vovk-Sellke Maximum p - Ratio (Sellke, Bayarri, Berger, 2001)), MPR, характеризующий соотношение шансов в пользу альтернативной гипотезы. Фактор Байеса BF_{10} показывает, во сколько раз наблюдаемые данные более вероятны при альтернативной гипотезе (при наличии различий), чем при нулевой гипотезе (отсутствии различий).

Кроме P -значения, в соответствии с современными рекомендациями, обязательным является расчет стандартизированного эффекта и доверительного интервала разности сравниваемых параметров (средних значений, медианных значений, долей, коэффициентов корреляции). Для выражения клинической значимости результатов использован так называемый «размер эффекта» (Kraemer, Frank, Kupfer, 2011; Newcombe, 2012).

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» (raincloud plots).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с несегментарным витилиго, включенных в исследование

Всего в исследование вошло 77 больных, страдающих прогрессирующим несегментарным витилиго. В ходе исследования при клиническом анализе учитывались жалобы пациентов, данные анамнеза жизни и заболевания, проводилось физикальное обследование (оценивалось общее состояние и кожный статус), а также лабораторные исследования для оценки состояния органов и систем. При сборе анамнестических данных и обработке личной документации учитывался возраст пациентов на момент обращения и на момент дебюта кожного заболевания, длительность заболевания, вероятные причины болезни, активность процесса, отягощенность семейного анамнеза, наличие сопутствующей патологии, а также были собраны данные о проводимой в течение жизни терапии и ее эффективности.

Возраст исследуемых варьировал от 19 до 68 лет (среднее с 95% ДИ в 1 группе - 38 ± 4 , во 2 группе - 35 ± 3). Из 77 больных, включенных в исследование, 42 (54,5%) было женского пола, 35 (45,5%) – мужского.

У 37 пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 20 лет, у 27 - от 20 до 30 лет, у 13 пациентов – в возрасте старше 30 лет с преимущественной локализацией первых высыпаний на коже лица и верхних конечностей. К моменту обращения 36 пациентов отмечали прогрессирование процесса от 4 до 6 месяцев, 24 – от 2 до 4 месяцев, 17 пациентов – менее 2 месяцев. Длительность заболевания составила в среднем 7 лет (5-10 лет).

При опросе пациентов нами было выяснено, что в большинстве случаев пусковым механизмом в возникновении витилиго послужил стрессовый фактор и острое (утрата близкого человека) или «хроническое» (связано с профессией, положением в семье) психо - эмоциональное перенапряжение (39 пациентов). 7 пациентов связали кожный процесс с длительной инсоляцией, у 10 пациентов

отягощен семейный анамнез (наличие витилиго у родственников I степени родства - 7 исследуемых, II степени - 3), 1 пациент отметил первые очаги депигментации вскоре после перенесенной ветряной оспы и 2 женщины после беременности и родов. 18 исследуемых не высказали предположений и не смогли выделить возможную причину возникновения заболевания, такие пациенты были определены в группу «Отсутствие провоцирующих факторов». Более подробные данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Провоцирующие факторы

Провоцирующие факторы	Женщины		Мужчины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Стрессовый фактор	24	31,1	15	19,5	39	50,6
Гиперинсоляция	3	3,9	4	5,2	7	9,1
Сопутствующие физиологические состояния	2	2,6	0	-	2	2,6
Вирусные и инфекционные заболевания	0	-	1	1,4	1	1,4
Наследственная предрасположенность	7	9,09	3	3,9	10	12,9
Отсутствие провоцирующих факторов	8	10,4	10	13,0	18	23,4

В ходе тщательного сбора анамнеза и клинико-лабораторного скрининга у 32 (41,5%) из 77 пациентов были диагностированы сопутствующие заболевания. Чаще всего встречались такие заболевания, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хронический гастрит, патология щитовидной железы аутоиммунного генеза.

Учитывая критерии включения/исключения в исследование не принимались пациенты с лейко- и тромбоцитопенией, гипертонической болезнью II, III степени,

некомпенсированными эндокринопатиями, печёночной и почечной недостаточностью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с иной сопутствующей тяжелой соматической патологией. При необходимости и для безопасности и минимизации возможных побочных и нежелательных явлений от запланированной в рамках исследования терапии, проводилась предварительная консультация со смежными специалистами.

На момент включения в исследование кожный статус всех пациентов соответствовал прогрессирующему витилиго и характеризовался активностью и распространенностью процесса, либо торпидностью к ранее проводимой системной терапии.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности процесса, наличию сопутствующей патологии между двумя группами выявлено не было (Таблица 6, 7).

Таблица 6 – Структура групп пациентов по категориальным признакам

Признак	Уровни признака	Группа 1 (39 чел.)		Группа 2 (38 чел.)		р-значение точного критерия Фишера / Фишера- Фримана- Холтона
		Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	
Пол	Женский	22	41 56 71	20	37 53 68	0,821
	Мужской	17	29 44 59	18	32 47 63	
Сопутствующие заболевания	Нет	23	43 59 73	22	42 58 73	1,000
	Эндокринопатия	5	5 13 26	6	7 16 30	
	Другие	11	16 28 44	10	14 26 42	

Результаты Таблицы 6 (р-значение) показывают, что по полу и сопутствующим заболеваниям группы 1 и 2 статистически значимо не различаются.

В таблице ниже приведены описательные статистики возраста и продолжительности заболевания у пациентов в каждой группе. Непараметрические 95%-е доверительные интервалы (ДИ) вычислены с использованием алгоритма бутстреп (Таблица 7).

Таблица 7 – Описательные статистики возраста и продолжительности заболевания в обеих группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Критерий сравнения групп*	р-значение критерия двустороннее
Возраст, лет				
Минимум	19	19	-	-
Максимум	68	57	-	-
Среднее с 95% ДИ	34 38 42	32 35 38	t-критерий Стьюдента	0,200
Стандартное отклонение	11,6	8,6	F-критерий	0,097
Медиана	33 36 43	31 35 39	U-критерий Манна-Уитни	0,311
Коэффициент вариации, %	30,4	24,4	Критерий Флигнера-Киллина	0,127
Продолжительность заболевания, лет				
Минимум	1	0,5	-	-
Максимум	35	30	-	-
Среднее с 95% ДИ	6 8 10	4 5 7	t-критерий Стьюдента	0,113
Стандартное отклонение	7,4	5,5	F-критерий	0,373
Медиана	5 6 10	4 4 7	U-критерий Манна-Уитни	0,072
Коэффициент вариации, %	94,8	64,0 102,3 126,0	Критерий Флигнера-Киллина	0,957

*Кроме коэффициента вариации, использован метод Монте-Карло (перестановочные критерии)

Результаты Таблицы 7 (Р-значения всех критериев) показывают, что пациенты в разных группах не различаются по возрасту и продолжительности заболевания. Кроме того, Р-значение перестановочного критерия Андерсона-Дарлинга для возраста составляет 0,274, для продолжительности заболевания – 0,069, что также говорит об отсутствии статистически значимых различий в распределениях возраста и продолжительности заболевания в обеих группах.

На Рисунке 3 представлено распределение возраста в каждой группе, соответствующее нормальному закону (р-значения критериев согласия находятся в диапазоне 0,208 – 0,483 в группе 1 и 0,231 – 0,516 в группе 2).

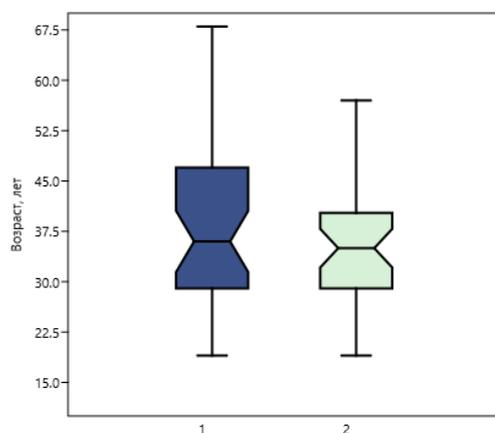


Рисунок 3 – Ящичные диаграммы распределения возраста пациентов в каждой группе (синий цвет – группа 1, зелёный цвет – группа 2)

На основании гистограмм на Рисунке 4 можно сделать вывод, что распределение продолжительности заболевания в каждой группе не соответствуют нормальному закону, имеет значительную правостороннюю асимметрию, то есть среднее значение сдвинуто в БОльшую сторону.

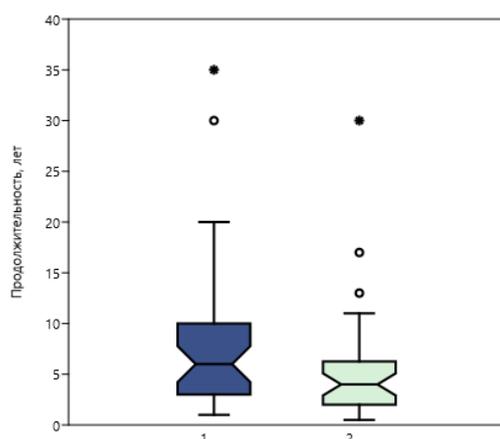


Рисунок 4 – Ящичные диаграммы распределения продолжительности заболевания в каждой группе (синий цвет – группа 1, зеленый цвет – группа 2)

Все 77 пациентов ранее получали специфическое лечение по стандартным схемам, в том числе и наружную терапию - применялись ингибиторы кальциневрина, топические кортикостероиды, кремы с антиоксидантами,

фотозащитные кремы, витаминотерапия (витамины группы В, витамины А и Е). Фототерапия, за всё время существования болезни, проводилась 35 пациентам, включенным в исследование, из них 12 пациентов получили курс ПУВА-терапии с 8-метоксипсораленом, а 23-м была назначена УФБ-терапия. У большинства пациентов прогрессирование кожного процесса было приостановлено, а тенденцию к репигментации отметили 27 пациентов, однако ремиссия была непродолжительной и составила от 3 месяцев до 1,5 лет. Также положительной динамики удавалось достичь у пациентов, получавших системную глюкокортикостероидную терапию (18 пациентов ранее получали пульс-терапию малыми дозами кортикостероидов), однако большинство больных на фоне проводимой терапии не отмечали значительной репигментации очагов, клинический эффект был недостаточным или недолгосрочным.

Пациенты, получавшие курс фототерапии/терапии системным кортикостероидами в срок менее 6 месяцев до начала исследования, не были включены. На протяжении 4 месяцев исследуемые обязывались принимать лишь те лекарственные средства, которые были предложены нами в рамках исследования.

3.2. Оценка изменения клинической картины до и после проведённой терапии. Взаимосвязь распространенности кожного процесса с качеством жизни

Все субъекты исследования были разделены на 2 группы случайным образом с помощью электронной системы рандомизации. Курс терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-терапией был назначен 39 больным (1 группа), из них 22 женщины и 17 мужчин, монотерапия УФБ-311нм проводилась 38 пациентам (2 группа), из них 20 женщин и 18 мужчин. Стартовая доза облучения в обеих группах зависела от фототипа кожи, который определялся согласно классификации, предложенной В. В. Владимировым. Как правило, фототерапия для лиц с I фототипом начиналась с 0,05 Дж/см², а для лиц со II и III фототипом - с 0,1 Дж/см².

Основополагающей в определении начальной дозы облучения была МЭД. Количество сеансов УФБ-311нм в обеих группах и для всех исследуемых было идентичным и включало 2 курса по 20 сеансов с интервалом в 1 месяц по методике 3-кратного облучения в неделю.

Помимо фототерапии пациенты I группы получали еженедельно подкожно метотрексат в дозе 10мг на протяжении 6 месяцев. Для минимизации побочного действия всем пациентам назначалась фолиевая кислота (5мг в сутки) в течение всего курса иммуносупрессивной терапии, за исключением дня инъекции метотрексата.

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась с помощью индекса VES, а именно по репигментации очагов витилиго и по площади поражения относительно площади поверхности тела в процентном соотношении. Также проводился анализ изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и определялась его динамика относительно VES. В зависимости от достигнутого эффекта пациенты условно делились на тех, у кого отмечалась стабилизация процесса, умеренный эффект, выраженный эффект и не было ответа на проведённую терапию.

Исходные данные индексов VES и ДИКЖ и показатели Таблицы 8 позволяют сделать вывод, что коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие тесноту взаимосвязи показателей VES и ДИКЖ, в группах I и II статистически значимо не различаются (ДИ коэффициентов полностью пересекаются).

Таблица 8 – Различия ранговых коэффициентов корреляции Спирмена в группах I и II

Корреляция показателей	Группа 1	Группа 2
VES и ДИКЖ ДО	0,79 0,90 0,95	0,82 0,92 0,97
VES и ДИКЖ ПОСЛЕ	0,74 0,87 0,93	0,80 0,90 0,95

В обеих группах имеется практически важная прямая умеренная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и изменением VES (1.Линейный коэффициент корреляции Пирсона: а) коэффициент, r , с 95%-ным ДИ: $0,46$ $0,57$ $0,72$; б) p -значение: $1,5 \cdot 10^{-4}$; 2. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена: а) коэффициент, r , с 95%-ным ДИ: $0,48$ $0,70$ $0,86$; б) p -значение: $8,7 \cdot 10^{-7}$), прямая заметная между продолжительностью заболевания и изменением ДИКЖ (1.Линейный коэффициент корреляции Пирсона: а) коэффициент, r , с 95%-ным ДИ: $0,52$ $0,66$ $0,77$; б) p -значение: $5,4 \cdot 10^{-6}$; 2. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена: а) коэффициент, r , с 95%-ным ДИ: $0,53$ $0,74$ $0,87$; б) p -значение: $8,5 \cdot 10^{-8}$), и прямая тесная между изменением VES и изменением 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: $6,8 \cdot 10^{-11}$).

Однако по результатам статистического анализа справедливо сделать вывод, что теснота взаимосвязи абсолютного изменения VES и продолжительности заболевания, абсолютного изменения ДИКЖ и продолжительности заболевания, а также абсолютных изменений VES и ДИКЖ в группах 1 и 2 статистически значимо не различается. В таблице ниже представлены результаты сравнения коэффициентов корреляции Пирсона изменений VES и изменений ДИКЖ (Таблица 9).

Таблица 9 – Различия линейных коэффициентов корреляции (Пирсона) в группах 1 и 2

Корреляция показателей	Значение коэффициента корреляции Пирсона		Разность коэффициентов с 95%-ДИ	p-значение
	Группа 1	Группа 2		
Абсолютное изменение VES и Продолжительность	$0,46$ $0,57$ $0,72$	$0,44$ $0,53$ $0,73$	$-0,28$ $0,04$ $0,37$	$0,809$
Абсолютное изменение VES и Абсолютное изменение ДИКЖ	$0,63$ $0,78$ $0,92$	$0,73$ $0,85$ $0,92$	$-0,25$ $-0,07$ $0,09$	$0,375$
Абсолютное изменение ДИКЖ и Продолжительность	$0,52$ $0,66$ $0,77$	$0,54$ $0,63$ $0,81$	$-0,25$ $-0,03$ $0,31$	$0,829$

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 5).

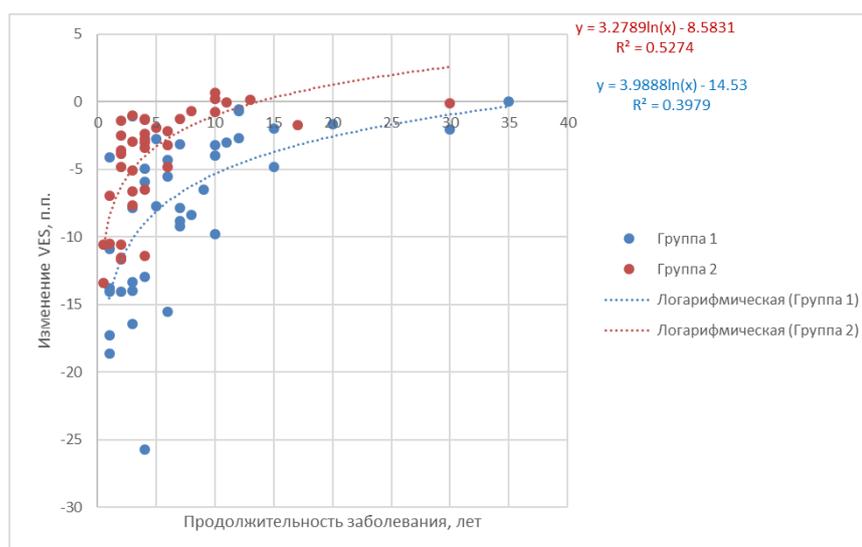


Рисунок 5 – Диаграммы рассеяния продолжительности заболевания и абсолютных изменений VES с аппроксимацией логарифмической зависимостью в каждой группе

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 6).

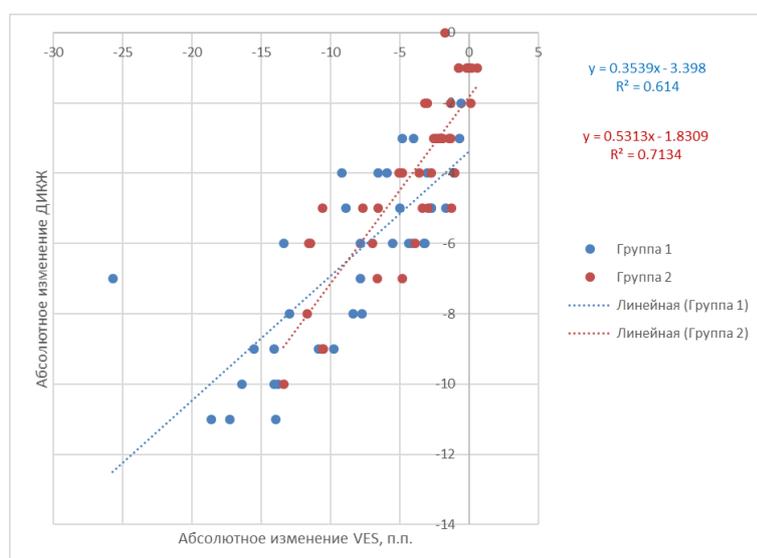


Рисунок 6 – Диаграммы рассеяния абсолютных изменений ДИЖЖ и VES с аппроксимацией линейной зависимостью в каждой группе

В рамках данного исследования была проведена оценка взаимосвязи эффективности проводимой терапии с полом и наличием сопутствующих заболеваний, однако ни в одной из групп корреляции выявлено не было. Ниже представлены исходы анализа взаимосвязи результатов лечения с категориальными входными характеристиками пациентов с помощью точного критерия Фишера-Фримана-Холтона (Таблица 10-14).

Таблица 10 – Таблица сопряженности пола и результатов лечения в группе 1

Результаты терапии	Женщины		Мужчины		Всего, человек
	Человек	В % к численности женщин с 95% ДИ	Человек	В % к численности мужчин с 95% ДИ	
Нет ответа и стабилизация	5	9 23 43	5	12 29 53	10
Умеренный эффект	12	34 55 74	5	12 29 53	17
Выраженный эффект	5	9 23 43	7	21 41 64	12
ВСЕГО	22	100	17	100	39

Таблица 11 – Таблица сопряженности пола и результатов лечения в группе 2

Результаты терапии	Женщины		Мужчины		Всего, человек
	Человек	В % к численности женщин с 95% ДИ	Человек	В % к численности мужчин с 95% ДИ	

Продолжение Таблицы 11

Нет ответа	5	10 25 46	3	5 17 38	8
Стабилизация	4	7 20 41	6	15 33 56	10
Умеренный эффект	10	29 50 71	6	15 33 56	16
Выраженный эффект	1	0 5 21	3	5 17 38	4
ВСЕГО	20	100	18	100	38

Таблица 12 – Таблица сопряженности сопутствующих заболеваний и результатов лечения в группе 1

Результаты терапии	Нет		Эндокринопатия		Другие		Всего, человек
	Человек	В % к численности подгруппы с 95% ДИ	Человек	В % к численности подгруппы с 95% ДИ	Человек	В % к численности подгруппы с 95% ДИ	
Нет ответа и стабилизация	7	15 31 51	0	0 0 41	3	8 27 57	10
Умеренный эффект	10	25 43 63	4	37 80 98	3	8 27 57	17
Выраженный эффект	6	12 26 46	1	20 20 63	5	20 45 73	12
ВСЕГО	23	100	5	100	11	100	39

Таблица 13 – Таблица сопряженности сопутствующих заболеваний и результатов лечения в группе 2

Результаты терапии	Нет		Эндокринопатия		Другие		Всего, человек
	Человек	В % к численности подгруппы с 95% ДИ	Человек	В % к численности подгруппы с 95% ДИ	Человек	В % к численности подгруппы с 95% ДИ	
Нет ответа	5	9 23 43	1	2 17 56	2	4 20 50	8
Стабилизация	6	12 27 48	1	2 17 56	3	9 30 61	10
Умеренный эффект	7	16 32 53	4	29 67 92	5	22 50 78	16
Выраженный эффект	4	6 18 38	0	0 0 34	0	0 0 19	4
ВСЕГО	22	100	6	100	10	100	38

Таблица 14 – Результаты расчета точного критерия Фишера – Фримана-Холтона

Признаки	Показатель	Группа 1		Группа 2	
		Значение	Точная значимость (2-сторонняя)	Значение	Точная значимость (2-сторонняя)
Результаты лечения - пол	Точный критерий Фишера-Фримана-Холтона	2,615	0,324	2,731	0,495
Результаты лечения – сопутствующие заболевания	Точный критерий Фишера-Фримана-Холтона	4,223	0,374	3,898	0,749

О влиянии продолжительности заболевания на исход лечения утверждают многие авторы, в этом убедились и мы в своём исследовании. В обеих группах результаты лечения на уровне значимости 0,005 зависят от длительности заболевания, эффект влияния сильный.

Группа 1 : в подгруппе с выраженным эффектом продолжительность заболевания ($1\ 2\ 3$) ниже, чем в подгруппе стабилизации ($13\ 17\ 24$) и в группе умеренного эффекта ($5\ 6\ 7$), эффект различий очень большой. Различия продолжительности заболевания в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта статистически значимые на уровне 0,05, эффект различий большой (Стандартизированный эффект по Коэну - 2,0; Разность средних с 95% ДИ - $3\ 11\ 18$). Аналогично статистически значимо на уровне 0,005 различается уровень ДИКЖ после в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта (эффект различий средний) и в подгруппах стабилизации и выраженного эффекта (эффект различий большой) (График 1, 2).

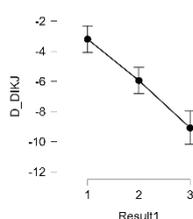
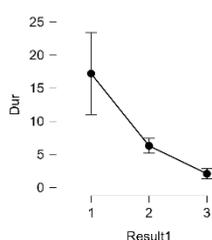


График 1, 2 - График средних значений с 95%-ыми ДИ*. Result 1: 1 – Нет ответа и стабилизация процесса, 2 – Умеренный эффект, 3 – Выраженный эффект. Dur – продолжительность заболевания

Самое сильное снижение ДИКЖ в подгруппе с выраженным эффектом, эффект различий с подгруппой 1 (нет ответа/стабилизация процесса) исключительно большой; эффект различий с группой с умеренным эффектом большой.

Группа 2 : в подгруппах с разными результатами лечения имеются статистически значимые на уровне 0,005 различия продолжительности заболевания: в подгруппе с умеренным эффектом продолжительность заболевания (3 ± 1) ниже, чем в подгруппе стабилизации (5 ± 1), эффект различий очень большой. В подгруппах с умеренным и выраженным эффектом различий нет. Аналогично статистически значимо на уровне 0,005 различается уровень ДИКЖ после в подгруппах без ответа и умеренного эффекта, без ответа и выраженного эффекта, в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта, во всех случаях эффект различий большой. Статистически значимых различий в группах умеренного и выраженного эффекта не наблюдается. На графике доверительных интервалов видно, что в целом значение ДИКЖ после ниже в группах умеренного и выраженного эффекта, чем в группах без ответа и стабилизации (График 3, 4).

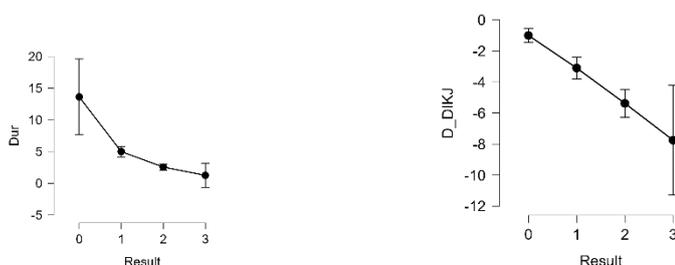


График 3, 4 - График средних значений с 95%-ыми ДИ*. Result 1: 0 – Нет ответа, 1 - стабилизация процесса, 2 – Умеренный эффект, 3 – Выраженный эффект. Dur – продолжительность заболевания

Самое сильное снижение ДИКЖ в подгруппе 2, эффект различий с подгруппой 0 исключительно большой; эффект различий подгрупп 0 и 1, а также подгрупп 1 и 2 также большой.

3.3. Состояние иммунного статуса и хемокинового профиля у пациентов с витилиго до и после терапии

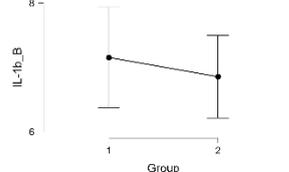
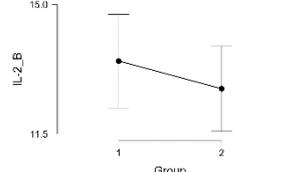
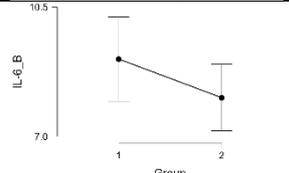
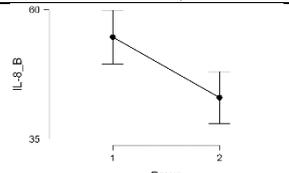
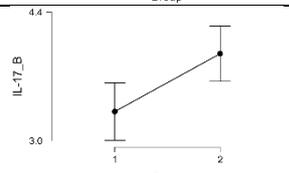
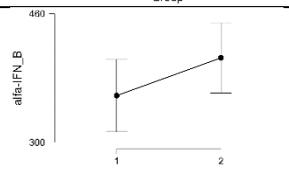
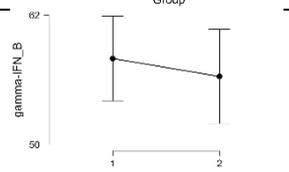
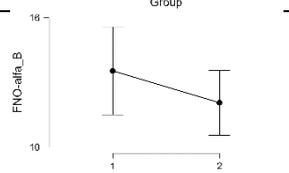
Современное научное дерматологическое сообщество всё чаще сходится во мнении относительно аутоиммунной теории возникновения витилиго, в связи с этим нами было принято решение оценить иммунологический статус пациентов с витилиго до лечения и по окончании исследования. Отслеживался уровень цитокинов не только среди пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию метотрексатом, но и в группе исследуемых, получавших монофототерапию, так как общеизвестным фактом является влияние УФБ-311нм на иммунологический статус. Так, Landek L. et al., 2016, было проведено исследование, по результатам которого выявлено значительное изменение уровня цитокинов, в том числе и хемокинов CXCL9 и CXCL10, под влиянием ультрафиолетового облучения.

Для определения патогенетического влияния проводимой терапии мы исследовали следующие иммунологические показатели:

1. интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17;
2. интерфероны: ИФН- α , ИФН- γ ;
3. фактор некроза опухоли: ФНО- α ;
4. хемокины: CXCL9, CXCL10.

Ниже представлены результаты сравнения лабораторных показателей ДО лечения в группах 1 и 2 на основе t-критерия Стьюдента (критерия Уэлча в случае неоднородности дисперсий) для независимых выборок. Доверительные интервалы средних/медианных значений и разности средних/медиан рассчитаны методом бутстреп. Цветом в таблице выделены различия, статистически значимые на уровне 0,005 (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента/Уэлча для независимых выборок (группы 1 и 2) до лечения

Показатель ДО лечения	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение точное перестановочное	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение в пролеченной подгруппе		Разность средних, MD**	Стандартизированный эффект по Коэну, SES		
	I, M ₁	II, M ₂				
ИЛ-1β	6,4 7,2 7,9	6,2 6,9 7,5	-0,6 0,3 1,3	-0,3 0,1 0,6	0,552	
ИЛ-2	12,3 13,5 14,7	11,6 12,7 13,8	-0,9 0,8 2,4	-0,2 0,2 0,7	0,372	
ИЛ-6	8,0 9,1 10,2	7,2 8,1 8,9	-0,3 1,0 2,4	-0,1 0,3 0,8	0,152	
ИЛ-8	49,7 54,7 59,5	38,2 43,0 47,7	4,7 11,7 18,6	0,3 0,7 1,2	0,002	
ИЛ-17	3,0 3,3 3,6	3,7 3,9 4,2	0,2 0,6 1,0	0,2 0,7 1,1	0,004	
ИФН-α	315 358 401	363 405 445	12 47 105	-0,8 -0,3 0,1	0,134	
ИФН-γ	54 58 62	52 56 60	-4 2 7	-0,3 0,1 0,6	0,568	
ФНО-α*	11,6 13,5 15,4	10,6 12,1 13,5	-1,0 1,5 4,0	-0,2 0,3 0,7	0,246	

Продолжение Таблицы 15

ФНО- α *	10,2 11,1 16, 4	9,7 10,5 13,2	-1,3 0,6 3,3	-	0,383	
CXCL9	67,9 72,9 77, 7	66,1 71,4 76,8	-6,0 1,6 9,0	-0,4 0,1 0,5	0,678	
CXCL10	48,2 52,2 56, 4	45,2 49,8 54,6	-3,9 2,4 8,9	-0,3 0,2 0,6	0,474	

*Результаты тестов Уэлча (для средних) и Манна-Уитни (для медиан)

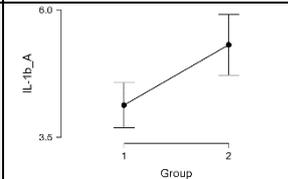
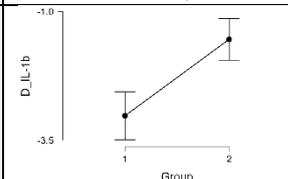
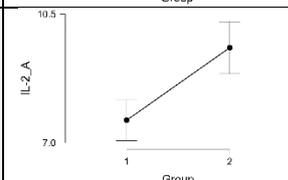
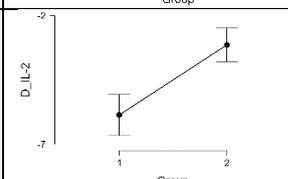
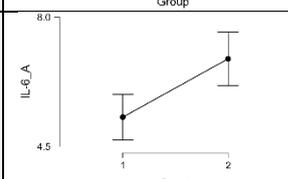
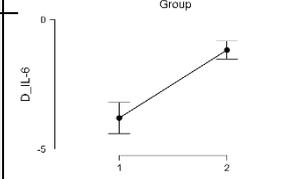
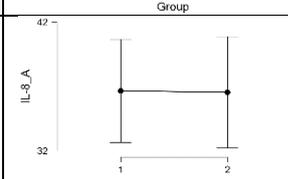
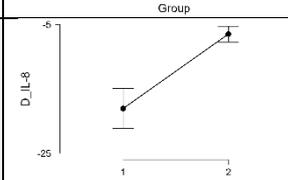
**для U-критерия Манна-Уитни приведена разность медиан Ходжеса-Лемана

Результаты Таблицы 15 показывают, что группы 1 и 2 до лечения по всем лабораторным показателям, кроме ИЛ-8 и ИЛ-17, статистически значимо не различаются.

По показателям ИЛ-8 и ИЛ-17 различия статистически значимые на уровне 0,005, эффект различий слабый. Таким образом, поскольку до лечения группы по этим показателям различаются, изменения за время лечения и различия по этим показателям ПОСЛЕ нельзя расценивать как влияние разных методов лечения в группах.

По окончании 4-месячного курса комбинированной терапии в I группе и после проведённого курса фототерапии во II группе требовалось повторное взятие крови для определения иммунологических маркеров. Ниже представлены результаты сравнения лабораторных показателей и абсолютных изменений лабораторных показателей в обеих группах с помощью t-критерия Стьюдента/Уэлча для независимых групп. Для показателей ФНО- α и CXCL10, а также для абсолютных изменений показателей ИЛ-17 и CXCL9 приведены также результаты расчета U-критерия Манна-Уитни, так как распределения указанных показателей в группе 2 не согласуются с нормальным законом.

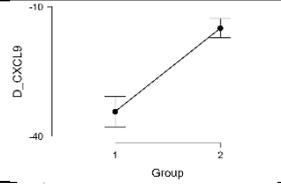
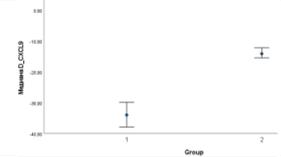
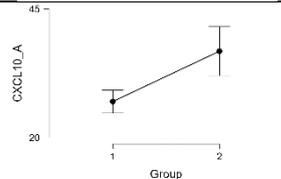
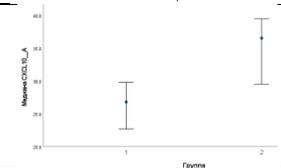
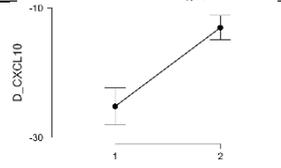
Таблица 16 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента/Уэлча для независимых выборок (группы 1 и 2) после лечения

Показатель ДО лечения	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				p-значение точное перестановочное, MPR по Селлке	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение в пролеченной подгруппе		Разность средних, MD**	Стандартизированный эффект по Коэну, SES		
	I, M ₁	II, M ₂				
ИЛ-1β_A	3,7 4,1 4,6	4,7 5,3 5,9	0,5 1,2 1,9	0,3 0,7 1,2	0,001	
D_ИЛ-1β	-3,5 -3,0 -2,6	-1,9 -1,5 -1,2	0,9 1,5 2,1	0,6 1,1 1,6	0,0001	
ИЛ-2_A	7,1 7,6 8,1	8,9 9,6 10,3	1,1 2,0 2,8	0,5 1,0 1,5	0,0001	
D_ИЛ-2	-6,6 -5,9 -5,1	-3,8 -3,1 -2,5	1,7 2,7 3,7	0,7 1,2 1,7	0,0001	
ИЛ-6_A	4,7 5,3 5,9	6,2 6,9 7,6	0,6 1,6 2,5	0,3 0,8 1,2	0,001	
D_ИЛ-6*	-4,4 -3,8 -3,2	-1,5 -1,2 -0,8	1,9 2,6 3,3	1,2 1,7 2,3	0,0001	
ИЛ-8_A	32,8 36,7 40,5	32,5 36,5 40,6	-5,7 0,1 5,9	0,5 0,0 0,4	0,966	
D_ИЛ-8*	-21 -18,0 -15	-8 -6,5 -5	8,3 11,6 14,7	1,0 1,6 2,1	0,0001	

Продолжение Таблицы 16

ИЛ-17_A	2,5 2,7 3,0	3,2 3,5 3,7	0,4 0,7 1,1	0,4 0,9 1,4	0,0002	
D_ИЛ-17	-0,7 -0,6 -0,5	-0,6 -0,5 -0,4	-0,2 -0,1 0,0	-0,9 -0,4 0,0	0,079	
	-0,6 -0,6 -0,4	-0,4 -0,5 -0,4	-0,2 -0,1 0,0	-	0,109	
ИФН- α _A	399 439 480	432 471 509	-88 -32 25	-0,7 -0,3 0,2	0,272	
D_ИФН- α	70 81 92	58 66 74	1 15 30	0,0 0,5 0,9	0,035 MPR=2,9	
ИФН- γ _A	65 68 71	60 63 66	0,4 4,8 9,4	0,0 0,5 0,9	0,042 MPR=2,8	
D_ИФН- γ	7,9 10,0 12,1	5,0 6,9 8,7	0,4 3,1 6,0	0,0 0,5 0,9	0,038 MPR=3,2	
ФНО- α _A*	8,7 10,2 11,7	9,7 10,8 11,9	-2,5 -0,6 1,3	-0,6 -0,1 0,3	0,543	
	7,6 8,2 10,6	8,9 9,3 11,5	-2,6 -1,2 0,4	-	0,131	
D_ФНО- α *	-4,0 -3,3 -2,7	-1,6 -1,3 -0,9	1,3 2,1 2,8	0,7 1,2 1,7	0,0001	
CXCL9_A	34,9 38,6 42,4	51,9 56,4 61,3	11,5 17,8 23,5	0,8 1,3 1,8	0,0001	

Продолжение Таблицы 16

D_CXCL9*	-38 -34,3 -31	-17 -15,0 -13	15,4 19,3 23,3	1,5 2,1 2,7	0,0001	
	-36 -34,0 -26	-15 -14,2 -12	15,4 19,9 23,6	-	0,0001	
CXCL10_A*	24,8 27,0 29,2	32,5 36,8 41,4	4,6 9,8 15,0	0,4 0,9 1,3	0,0003	
	24 26,8 29,8	29,6 36,6 39,5	3,3 7,9 12,3	-	0,001	
D_CXCL10*	-28 -25,2 -22	-15 -13,0 -11	9 12,2 15	1,1 1,6 2,1	0,0001	

*Результаты тестов Уэлча (для средних) и/или Манна-Уитни (для медиан)

**для U-критерия Манна-Уитни приведена разность медиан Ходжеса-Лемана

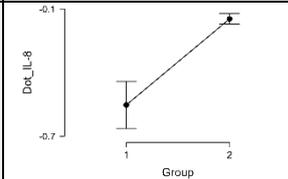
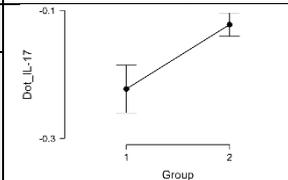
Результаты Таблицы 16 показывают, что значения показателей ИЛ-8, ФНО- α , α -ИФН, абсолютное изменение ИЛ-17 статистически значимо в группах 1 и 2 не различаются.

Несмотря на наблюдаемое p -значение $< 0,05$ для показателя γ -ИФН, абсолютное изменение α -ИФН и γ -ИФН, значения данных показателей в группах также статистически значимо не различаются, потому что доверительный интервал стандартизованного эффекта и разности медиан накрывает 0, значение MPR по Селлке означает пренебрежимо малое и слабое (для абсолютного изменения γ -ИФН) свидетельство в пользу альтернативной гипотезы.

Значения остальных показателей в группах 1 и 2 статистически значимо на уровне 0,005 различаются. Поскольку до лечения группы 1 и 2 статистически значимо различаются по показателям ИЛ-8 и ИЛ-17 (см. Таблица 15), проведено

сравнение изменения этих показателей в группах по относительным величинам. Результаты представлены в таблице ниже. Для ИЛ-17 приведены также результаты расчета U-критерия Манна-Уитни, так как распределение относительного изменения ИЛ-17 в обеих группах не согласуется с нормальным законом.

Таблица 17 – Результаты расчета критерия Уэлча для независимых выборок (группы 1 и 2) для относительных изменений показателей ИЛ-8 и ИЛ-17

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение точное перестановочное	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение в пролеченной подгруппе, п.п.		Разность средних, п.п. MD**	Стандартизированный эффект по Козну, SES		
	I, M ₁	II, M ₂				
D%_ИЛ-8	-66 -55 -45	-17 -15 -12	29 40 51	1,0 1,6 2,2	0,0001	
D%_ИЛ-17*	-26 -22 -19	-14 -12 -10	6 10 14	0,6 1,1 1,6	0,0001	
	-25 -19 -15	-14 -13 -10	4 8 12	-	0,0002	

*Результаты тестов Уэлча (для средних) и Манна-Уитни (для медиан)

**для U-критерия Манна-Уитни приведена разность медиан Ходжеса-Лемана

Результаты Таблицы 17 показывают, что относительные изменения показателей ИЛ-8 и ИЛ-17 в группах 1 и 2 статистически значимо на уровне 0,005 различаются: снижение обоих показателей больше в группе 1, чем в группе 2.

3.4. Статистический анализ корреляции количественных и порядковых показателей до и после терапии

Нами проведён корреляционный анализ лабораторных показателей, оценена взаимосвязь показателей иммунологического профиля с VES, а также связь качества жизни с площадью поражения. В Таблицах 18, 19 представлены материалы статистической обработки всех исходных данных и изменение их после

проведённого лечения, приведены статистически значимые на уровне 0,05 коэффициенты корреляции с 95%-ми доверительными интервалами для группы 1 и 2 соответственно. Доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны методом бутстреп. Цветом выделены коэффициенты корреляции, имеющие практическое значение.

Таблица 18 – Коэффициенты корреляции с ДИ в группе 1

Признаки		Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о тесноте взаимосвязи
		Коэффициент, r , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, ρ , с 95%-ным ДИ	р-значение	
Возраст	Продолжит. заболевания	0,15 0,35 0,57	0,031	0,14 0,44 0,66	0,006	Практического значения не имеет
Возраст	ИЛ-8_A	0,02 0,33 0,62	0,040	-0,05 0,29 0,60	0,071	Практического значения не имеет
Возраст	ФНО- α _В	0,09 0,36 0,66	0,024	0,13 0,41 0,67	0,01	Практического значения не имеет
Возраст	ФНО- α _А	0,05 0,32 0,62	0,047	0,06 0,37 0,67	0,022	Практического значения не имеет
Возраст	CXCL9_В	0,10 0,37 0,62	0,022	0,12 0,40 0,68	0,011	Практического значения не имеет
Возраст	CXCL10_В	0,08 0,34 0,59	0,037	0,11 0,39 0,65	0,015	Практического значения не имеет
Возраст	VES_A	0,19 0,43 0,66	0,006	0,12 0,42 0,67	0,008	Практического значения не имеет
Возраст	ДИКЖ_A	-	-	0,12 0,41 0,67	0,01	Практического значения не имеет
Продолжит. заболевания	VES_A	0,44 0,58 0,76	$1,1 \cdot 10^{-4}$	0,41 0,65 0,79	$9,0 \cdot 10^{-6}$	Прямая умеренная
Продолжит. заболевания	ДИКЖ_A	-	-	0,35 0,60 0,79	$6,6 \cdot 10^{-5}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _В	ИЛ -2_В	0,51 0,72 0,85	$2,3 \cdot 10^{-7}$	0,40 0,70 0,87	$6,3 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
ИЛ -1 β _В	ИЛ -6_В	0,49 0,71 0,85	$5,1 \cdot 10^{-7}$	0,40 0,71 0,88	$5,5 \cdot 10^{-7}$	Прямая умеренная
ИЛ -1 β _В	ИЛ -8_В	0,28 0,53 0,74	$5,7 \cdot 10^{-4}$	0,24 0,55 0,76	$3,1 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _В	ИЛ -17_В	-0,80 -0,66 -0,45	$5,5 \cdot 10^{-6}$	-0,80 -0,63 -0,37	$2,1 \cdot 10^{-5}$	Обратная умеренная
ИЛ -1 β _В	ИФН- α _В	-0,85 -0,74 -0,58	$6,2 \cdot 10^{-8}$	-0,84 -0,68 -0,42	$1,9 \cdot 10^{-6}$	Обратная заметная

Продолжение Таблицы 18

ИЛ -1 β _В	VES_В	0,02 0,32 0,57	$4,6 \cdot 10^{-2}$	0,01 0,36 0,62	$2,6 \cdot 10^{-2}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _В	ДИКЖ_В	0,07 0,38 0,63	$1,7 \cdot 10^{-2}$	0,08 0,41 0,67	1,0E-2	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _А	ИЛ -2_А	0,07 0,44 0,70	$5,0 \cdot 10^{-3}$	0,12 0,43 0,68	$6,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _А	ИЛ -6_А	0,14 0,42 0,66	$7,0 \cdot 10^{-3}$	0,11 0,43 0,67	$7,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _А	ИЛ -17_А	-0,68 -0,49 -0,24	$2,0 \cdot 10^{-3}$	-0,67 -0,42 -0,10	$8,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _А	ИФН- α _А	-0,76 -0,62 -0,41	$2,6 \cdot 10^{-5}$	-0,76 -0,56 -0,26	$2,0 \cdot 10^{-4}$	Обратная умеренная
ИЛ -2_В	ИЛ -6_В	0,85 0,91 0,96	$4,8 \cdot 10^{-16}$	0,81 0,92 0,97	$3,3 \cdot 10^{-16}$	Прямая тесная
ИЛ -2_В	ИЛ -8_В	0,52 0,71 0,87	$4,7 \cdot 10^{-7}$	0,48 0,73 0,88	$1,5 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
ИЛ -2_В	ИЛ -17_В	-0,71 -0,49 -0,18	$2,0 \cdot 10^{-3}$	-0,67 -0,41 -0,08	$9,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -2_В	ИФН- α _В	-0,71 -0,55 -0,30	$3,0 \cdot 10^{-4}$	-0,69 -0,46 -0,14	$3,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -2_А	ИЛ -6_А	0,68 0,78 0,88	$3,8 \cdot 10^{-9}$	0,67 0,82 0,90	$2,7 \cdot 10^{-10}$	Прямая заметная
ИЛ -2_А	ИЛ -8_А	0,12 0,40 0,67	0,012	0,20 0,48 0,68	$2,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -2_А	ИЛ -17_А	-0,63 -0,36 -0,05	0,025	-0,67 -0,38 -0,02	0,017	Практического значения не имеет
ИЛ -2_А	ИФН- α _А	-0,68 -0,48 -0,19	$2,0 \cdot 10^{-3}$	-0,70 -0,46 -0,14	$3,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -6_В	ИЛ -8_В	0,73 0,85 0,93	$8,9 \cdot 10^{-9}$	0,70 0,86 0,94	$3,4 \cdot 10^{-12}$	Прямая тесная
ИЛ -6_В	ИЛ -17_В	-0,70 -0,44 -0,11	$5,0 \cdot 10^{-3}$	-0,68 -0,41 -0,10	$9,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -6_В	ИФН- α _В	-0,73 -0,56 -0,31	$2,1 \cdot 10^{-4}$	-0,74 -0,52 -0,21	$7,8 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ИЛ -6_А	ИЛ -8_А	0,19 0,44 0,66	$5,0 \cdot 10^{-3}$	0,21 0,46 0,67	$3,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -6_А	ИЛ -17_А	-0,72 -0,48 -0,17	$2,0 \cdot 10^{-3}$	-0,75 -0,52 -0,22	$6,4 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ИЛ -6_А	ИФН- α _А	-0,69 -0,51 -0,26	$9,9 \cdot 10^{-4}$	-0,71 -0,49 -0,19	$1,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -8_В	ИФН- α _В	-0,63 -0,43 -0,20	$6,0 \cdot 10^{-3}$	-0,66 -0,44 -0,11	$5,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
ИЛ -17_В	ИФН- α _В	0,72 0,84 0,92	$1,6 \cdot 10^{-11}$	0,62 0,82 0,93	$1,8 \cdot 10^{-10}$	Прямая тесная

Продолжение Таблицы 18

ИЛ -17_B	ИФН-γ_B	0,05 0,35 0,60	0,028	-0,03 0,31 0,61	0,059	Практического значения не имеет
ИЛ -17_A	ИФН-α_A	0,65 0,79 0,89	$1,6 \cdot 10^{-9}$	0,55 0,76 0,88	$2,0 \cdot 10^{-8}$	Прямая заметная
ИФН-α_B	ДИКЖ_B	-	-	-0,55 -0,27 0,08	0,009	Практического значения не имеет
ФНО-α_B	СХСL9_B	0,84 0,90 0,94	$8,5 \cdot 10^{-15}$	0,81 0,91 0,96	$1,2 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная
ФНО-α_B	СХСL10_B	0,78 0,87 0,93	$4,4 \cdot 10^{-13}$	0,79 0,90 0,95	$8,8 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная
ФНО-α_B	VES_B	0,80 0,88 0,93	$1,5 \cdot 10^{-13}$	0,68 0,85 0,93	$6,6 \cdot 10^{-12}$	Прямая тесная
ФНО-α_B	ДИКЖ_B	-	-	0,62 0,79 0,89	$2,9 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная
ФНО-α_A	СХСL9_A	0,31 0,54 0,73	$4,2 \cdot 10^{-4}$	0,21 0,52 0,76	$6,8 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ФНО-α_A	СХСL10_A	0,56 0,72 0,84	$2,7 \cdot 10^{-7}$	0,49 0,71 0,83	$5,4 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
ФНО-α_A	VES_A	0,59 0,78 0,90	$3,5 \cdot 10^{-9}$	0,44 0,68 0,83	$1,6 \cdot 10^{-6}$	Прямая заметная
ФНО-α_A	ДИКЖ_A	-	-	0,38 0,63 0,81	$1,8 \cdot 10^{-5}$	Практического значения не имеет
СХСL9_B	СХСL10_B	0,95 0,97 0,98	$7,6 \cdot 10^{-24}$	0,95 0,98 0,99	$2,1 \cdot 10^{-27}$	Прямая очень тесная
СХСL9_B	ДИКЖ_B	-	-	0,67 0,84 0,94	$1,7 \cdot 10^{-11}$	Прямая заметная
СХСL9_A	СХСL10_A	0,28 0,50 0,68	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,20 0,46 0,68	$3,0 \cdot 10^{-3}$	Практического значения не имеет
СХСL9_A	ДИКЖ_A	-	-	0,38 0,61 0,79	$3,2 \cdot 10^{-5}$	Прямая умеренная
СХСL10_B	ДИКЖ_B	-	-	0,66 0,82 0,91	$2,2 \cdot 10^{-10}$	Прямая заметная
СХСL10_A	ДИКЖ_A	-	-	0,24 0,51 0,72	$8,9 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
СХСL9_B	VES_B	0,81 0,90 0,95	$1,4 \cdot 10^{-14}$	0,75 0,89 0,95	$3,6 \cdot 10^{-14}$	Прямая тесная
СХСL9_A	VES_A	0,34 0,54 0,70	$3,8 \cdot 10^{-4}$	0,36 0,59 0,76	$7,3 \cdot 10^{-5}$	Практического значения не имеет
СХСL10_B	VES_B	0,76 0,86 0,94	$1,4 \cdot 10^{-12}$	0,68 0,85 0,93	$5,0 \cdot 10^{-12}$	Прямая тесная
СХСL10_A	VES_A	0,39 0,61 0,78	$4,1 \cdot 10^{-5}$	0,39 0,63 0,79	$2,0 \cdot 10^{-5}$	Практического значения не имеет
VES_B	ДИКЖ_B	-	-	0,79 0,90 0,95	$9,1 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная
VES_A	ДИКЖ_A	-	-	0,74 0,87 0,93	$9,4 \cdot 10^{-13}$	Прямая тесная

Таблица 19 – Коэффициенты корреляции с ДИ в группе 2

Признаки		Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о тесноте взаимосвязи
		Коэффициент, r , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, ρ , с 95%-ным ДИ	р-значение	
Возраст	VES_B	-0,58 -0,39 -0,12	0,016	-0,63 -0,38 -0,04	0,020	Практического значения не имеет
Продолжит. заболевания	VES_A	0,28 0,42 0,68	0,008	0,33 0,58 0,72	$1,6 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
Продолжит. заболевания	ДИКЖ_A	-	-	0,49 0,70 0,82	$1,0 \cdot 10^{-6}$	Прямая умеренная
ИЛ -1 β _B	ИЛ -2_B	0,64 0,77 0,86	$1,6 \cdot 10^{-8}$	0,62 0,78 0,87	$7,4 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная
ИЛ -1 β _B	ИЛ -6_B	0,74 0,83 0,91	$1,1 \cdot 10^{-10}$	0,74 0,87 0,93	$1,4 \cdot 10^{-12}$	Прямая тесная
ИЛ -1 β _B	ИЛ -8_B	0,61 0,79 0,90	$3,3 \cdot 10^{-9}$	0,55 0,76 0,90	$2,9 \cdot 10^{-8}$	Прямая заметная
ИЛ -1 β _B	ИЛ -17_B	-0,86 -0,77 -0,65	$2,0 \cdot 10^{-8}$	-0,89 -0,80 -0,61	$2,1 \cdot 10^{-9}$	Обратная заметная
ИЛ -1 β _B	ИФН- α _B	-0,93 -0,88 -0,83	$1,8 \cdot 10^{-13}$	-0,95 -0,90 -0,79	$8,5 \cdot 10^{-15}$	Обратная тесная
ИЛ -1 β _B	ИФН- γ _B	-0,79 -0,62 -0,38	$3,2 \cdot 10^{-5}$	-0,76 -0,55 -0,22	$3,8 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _A	ИЛ -2_A	-0,06 0,45 0,84	$5,0 \cdot 10^{-3}$	0,22 0,57 0,83	$1,8 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _A	ИЛ -6_A	0,33 0,64 0,85	$1,6 \cdot 10^{-5}$	0,45 0,70 0,85	$1,1 \cdot 10^{-6}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _A	ИЛ -8_A	0,25 0,65 0,90	$9,6 \cdot 10^{-6}$	0,34 0,66 0,86	$8,2 \cdot 10^{-6}$	Практического значения не имеет
ИЛ -1 β _A	ИЛ -17_A	-0,80 -0,62 -0,48	$2,8 \cdot 10^{-5}$	-0,87 -0,76 -0,58	$2,9 \cdot 10^{-8}$	Обратная заметная
ИЛ -1 β _A	ИФН- α _A	-0,86 -0,67 -0,43	$5,2 \cdot 10^{-6}$	-0,91 -0,82 -0,64	$4,2 \cdot 10^{-10}$	Обратная заметная
ИЛ -1 β _A	ИФН- γ _A	-0,70 -0,42 -0,02	$8,0 \cdot 10^{-3}$	-0,63 -0,34 0,07	0,039	Практического значения не имеет
ИЛ -2_B	ИЛ -6_B	0,90 0,94 0,96	$7,9 \cdot 10^{-18}$	0,84 0,93 0,96	$4,9 \cdot 10^{-17}$	Прямая тесная
ИЛ -2_B	ИЛ -8_B	0,64 0,78 0,87	$8,6 \cdot 10^{-9}$	0,61 0,80 0,90	$1,6 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная

Продолжение Таблицы 19

ИЛ -2_В	ИЛ -17_В	-0,88 -0,76 -0,60	$2,4 \cdot 10^{-8}$	-0,89 -0,79 -0,60	$5,6 \cdot 10^{-9}$	Обратная заметная
ИЛ -2_В	ИФН- α _В	-0,88 -0,77 -0,63	$1,4 \cdot 10^{-8}$	-0,89 -0,79 -0,61	$5,1 \cdot 10^{-9}$	Обратная заметная
ИЛ -2_В	ИФН- γ _В	-0,71 -0,51 -0,27	$9,7 \cdot 10^{-4}$	-0,71 -0,50 -0,21	0,001	Практического значения не имеет
ИЛ -2_А	ИЛ -6_А	0,52 0,66 0,81	$5,6 \cdot 10^{-6}$	0,56 0,77 0,89	$1,8 \cdot 10^{-8}$	Прямая заметная
ИЛ -2_А	ИЛ -8_А	0,38 0,65 0,81	$8,9 \cdot 10^{-6}$	0,33 0,61 0,79	$4,2 \cdot 10^{-5}$	Практического значения не имеет
ИЛ -2_А	ИЛ -17_А	-0,70 -0,53 -0,34	$5,8 \cdot 10^{-4}$	-0,79 -0,63 -0,36	$2,0 \cdot 10^{-5}$	Практического значения не имеет
ИЛ -2_А	ИФН- α _А	-0,77 -0,63 -0,45	$2,7 \cdot 10^{-5}$	-0,83 -0,68 -0,44	$2,5 \cdot 10^{-6}$	Обратная умеренная
ИЛ -6_В	ИЛ -8_В	0,64 0,77 0,88	$1,4 \cdot 10^{-8}$	0,64 0,80 0,90	$1,6 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная
ИЛ -6_В	ИЛ -17_В	-0,88 -0,79 -0,68	$4,3 \cdot 10^{-9}$	-0,86 -0,78 -0,62	$7,8 \cdot 10^{-9}$	Обратная заметная
ИЛ -6_В	ИФН- α _В	-0,89 -0,82 -0,73	$3,1 \cdot 10^{-10}$	-0,90 -0,83 -0,72	$7,9 \cdot 10^{-11}$	Обратная тесная
ИЛ -6_В	ИФН- γ _В	-0,72 -0,54 -0,31	$5,0 \cdot 10^{-4}$	-0,71 -0,51 -0,21	0,001	Практического значения не имеет
ИЛ -6_А	ИЛ -8_А	0,46 0,66 0,80	$7,9 \cdot 10^{-6}$	0,41 0,64 0,81	$1,5 \cdot 10^{-5}$	Прямая заметная
ИЛ -6_А	ИЛ -17_А	-0,87 -0,81 -0,75	$6,1 \cdot 10^{-10}$	-0,91 -0,86 -0,75	$3,0 \cdot 10^{-12}$	Обратная тесная
ИЛ -6_А	ИФН- α _А	-0,85 -0,77 -0,67	$2,1 \cdot 10^{-8}$	-0,88 -0,81 -0,67	$7,9 \cdot 10^{-10}$	Обратная заметная
ИЛ -8_В	ИЛ -17_В	-0,80 -0,68 -0,53	$2,5 \cdot 10^{-6}$	-0,84 -0,71 -0,51	$5,3 \cdot 10^{-7}$	Обратная заметная
ИЛ -8_В	ИФН- α _В	-0,86 -0,76 -0,62	$3,7 \cdot 10^{-8}$	-0,88 -0,78 -0,59	$7,1 \cdot 10^{-9}$	Обратная заметная
ИЛ -8_В	ИФН- γ _В	-0,81 -0,66 -0,46	$5,4 \cdot 10^{-6}$	-0,77 -0,59 -0,33	$9,1 \cdot 10^{-5}$	Обратная умеренная
ИЛ -8_А	ИЛ -17_А	-0,73 -0,56 -0,36	$2,5 \cdot 10^{-4}$	-0,77 -0,58 -0,32	$1,3 \cdot 10^{-4}$	Практического значения не имеет
ИЛ -8_А	ИФН- α _А	-0,84 -0,71 -0,52	$7,9 \cdot 10^{-7}$	-0,86 -0,74 -0,54	$9,5 \cdot 10^{-8}$	Обратная заметная
ИЛ -8_А	ИФН- γ _А	-0,74 -0,52 -0,24	$9,0 \cdot 10^{-4}$	-0,67 -0,42 -0,11	0,009	Практического значения не имеет
ИЛ -17_В	ИФН- α _В	0,83 0,90 0,95	$2,3 \cdot 10^{-14}$	0,75 0,88 0,95	$3,8 \cdot 10^{-13}$	Прямая тесная
ИЛ -17_В	ИФН- γ _В	0,41 0,61 0,76	$5,8 \cdot 10^{-5}$	0,31 0,59 0,77	$1,0 \cdot 10^{-4}$	Прямая умеренная
ИЛ -17_А	ИФН- α _А	0,82 0,89 0,94	$1,6 \cdot 10^{-13}$	0,72 0,86 0,94	$2,7 \cdot 10^{-12}$	Прямая тесная

Продолжение Таблицы 19

ИЛ -17_A	ИФН-γ_A	0,14 0,41 0,62	0,010	-0,03 0,32 0,56	0,054	Практического значения не имеет
ИФН-α_B	ИФН-γ_B	0,56 0,71 0,82	$5,7 \cdot 10^{-7}$	0,49 0,71 0,83	$5,7 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
ИФН-α_A	ИФН-γ_A	0,23 0,51 0,72	$9,9 \cdot 10^{-4}$	0,12 0,46 0,69	0,004	Практического значения не имеет
ФНО-α_B	CXCL9_B	0,83 0,91 0,95	$2,3 \cdot 10^{-15}$	0,71 0,86 0,95	$5,2 \cdot 10^{-12}$	Прямая тесная
ФНО-α_B	CXCL10_B	0,81 0,89 0,94	$5,8 \cdot 10^{-14}$	0,66 0,84 0,94	$6,6 \cdot 10^{-11}$	Прямая тесная
ФНО-α_B	VES_B	0,64 0,77 0,88	$1,5 \cdot 10^{-8}$	0,62 0,80 0,91	$1,9 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная
ФНО-α_B	ДИКЖ_B	-	-	0,51 0,72 0,87	$3,1 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
ФНО-α_A	CXCL9_A	0,72 0,84 0,92	$7,5 \cdot 10^{-11}$	0,70 0,84 0,93	$3,4 \cdot 10^{-11}$	Прямая тесная
ФНО-α_A	CXCL10_A	0,76 0,88 0,94	$2,0 \cdot 10^{-13}$	0,63 0,80 0,91	$1,2 \cdot 10^{-9}$	Прямая тесная
ФНО-α_A	VES_A	0,53 0,73 0,85	$1,8 \cdot 10^{-7}$	0,51 0,71 0,84	$5,7 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
ФНО-α_A	ДИКЖ_A	-	-	0,45 0,65 0,79	$9,8 \cdot 10^{-6}$	Прямая заметная
CXCL9_B	CXCL10_B	0,98 0,99 0,99	$1,2 \cdot 10^{-30}$	0,93 0,98 0,99	$2,8 \cdot 10^{-25}$	Прямая очень тесная
CXCL9_B	ДИКЖ_B	-	-	0,67 0,83 0,92	$1,1 \cdot 10^{-10}$	Прямая заметная
CXCL9_A	CXCL10_A	0,66 0,84 0,94	$3,0 \cdot 10^{-11}$	0,61 0,81 0,94	$6,9 \cdot 10^{-10}$	Прямая заметная
CXCL9_A	ДИКЖ_A	-	-	0,47 0,70 0,86	$1,1 \cdot 10^{-6}$	Прямая умеренная
CXCL10_B	ДИКЖ_B	-	-	0,66 0,82 0,92	$2,2 \cdot 10^{-10}$	Прямая заметная
CXCL10_A	ДИКЖ_A	-	-	0,42 0,66 0,82	$7,7 \cdot 10^{-6}$	Прямая заметная
Возраст	CXCL9_B	-0,54 -0,31 -0,04	0,061	-0,63 -0,37 -0,03	0,023	Практического значения не имеет
Возраст	CXCL10_B	-0,56 -0,31 -0,04	0,063	-0,62 -0,36 -0,03	0,028	Практического значения не имеет
CXCL9_B	VES_B	0,81 0,87 0,93	$8,4 \cdot 10^{-13}$	0,76 0,89 0,95	0,000	Прямая тесная
CXCL9_A	VES_A	0,68 0,81 0,89	$5,1 \cdot 10^{-10}$	0,60 0,79 0,90	$2,7 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная
CXCL10_B	VES_B	0,79 0,86 0,92	$4,4 \cdot 10^{-12}$	0,73 0,88 0,95	$5,0 \cdot 10^{-13}$	Прямая тесная
CXCL10_A	VES_A	0,55 0,73 0,84	$2,4 \cdot 10^{-7}$	0,44 0,70 0,86	$9,0 \cdot 10^{-7}$	Прямая заметная
VES_B	ДИКЖ_B	-	-	0,82 0,92 0,97	$1,8 \cdot 10^{-16}$	Прямая тесная
VES_A	ДИКЖ_A	-	-	0,80 0,90 0,95	$8,0 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная

По результатам Таблицы 18 можно сделать вывод, что в группе 1 до и после лечения наблюдаются парные линейные корреляционные взаимосвязи разного направления (в основном – прямая) и разной тесноты.

В том числе до лечения между показателями CXCL9, CXCL10 и VES, между VES и ДИКЖ наблюдается тесная прямая корреляционная взаимосвязь.

ПОСЛЕ лечения также наблюдается тесная прямая корреляционная взаимосвязь между VES и ДИКЖ, но между показателями CXCL9, CXCL10 и VES умеренная прямая корреляция (нижняя граница 95%-ого доверительного интервала меньше 0,4).

По результатам Таблицы 19 можно сделать вывод, что в группе 2, по сравнению с группой 1, гораздо больше отрицательных по направлению взаимосвязей, в том числе наблюдается обратные тесные взаимосвязи.

ДО лечения между показателями CXCL9, CXCL10 и VES, между VES и ДИКЖ наблюдается тесная прямая корреляционная взаимосвязь. после лечения также наблюдается тесная прямая корреляционная взаимосвязь между VES и ДИКЖ, а между показателями CXCL9, CXCL10 и VES –заметная прямая корреляция.

Связь VES и ДИКЖ свидетельствует о влиянии площади поражения на качество жизни пациентов. Корреляционной связи с возрастом, которая имела бы практическое значение, не выявлено ни для одного из исследуемых показателей.

В таблицах ниже представлены результаты сравнения коэффициентов корреляции Пирсона показателей CXCL9, CXCL10 и VES до и после терапии в обеих группах, а также между группами.

Таблица 20 – Различия линейных коэффициентов корреляции (Пирсона) до и после терапии

Корреляция показателей	Значение коэффициента корреляции Пирсона		Разность коэффициентов с 95%-ДИ	р-значение
	ДО терапии	ПОСЛЕ терапии		
Группа 1				
CXCL9 и VES	0,81 0,90 0,95	0,34 0,54 0,70	0,18 0,36 0,61	0,0000
CXCL10 и VES	0,76 0,86 0,94	0,39 0,61 0,78	0,09 0,25 0,48	0,0014
Группа 2				
CXCL9 и VES	0,81 0,87 0,93	0,68 0,81 0,89	-0,04 0,06 0,19	0,214
CXCL10 и VES	0,79 0,86 0,92	0,55 0,73 0,84	0,02 0,13 0,30	0,019

Результаты Таблицы 20 (ДИ разности коэффициентов не покрывает 0 и р-значение $<0,005$) показывают, что в группе 1 после терапии степень корреляции показателей CXCL9 и VES и CXCL10 и VES статистически значимо на уровне 0,005 изменилась, теснота взаимосвязи снизилась.

Теснота взаимосвязи между VES и ДИКЖ статистически значимо не изменилась (95%-ые доверительные интервалы соответствующих коэффициентов корреляции Спирмена полностью накладываются друг на друга).

В группе 2 после терапии степень корреляции показателей CXCL9 и VES статистически значимо не изменилась. Об изменении степени корреляции показателей CXCL10 и VES можно говорить на уровне значимости 0,05, нижняя граница разности коэффициентов корреляции очень близка к 0 (0,02).

Как и в группе 1, теснота взаимосвязи между VES и ДИКЖ статистически значимо не изменилась (95%-ые доверительные интервалы соответствующих коэффициентов корреляции Спирмена полностью накладываются друг на друга).

Таблица 21 – Различия линейных коэффициентов корреляции (Пирсона) в группах 1 и 2

Корреляция показателей	Значение коэффициента корреляции Пирсона		Разность коэффициентов с 95%-ДИ	р-значение
	Группа 1	Группа 2		
ДО терапии				
CXCL9 и VES	0,81 0,90 0,95	0,81 0,87 0,93	-0,08 0,03 0,15	0,558
CXCL10 и VES	0,76 0,86 0,94	0,79 0,86 0,92	-0,13 0,00 0,13	1,000
ПОСЛЕ терапии				
CXCL9 и VES	0,34 0,54 0,70	0,68 0,81 0,89	-0,55 -0,27 -0,03	0,028
CXCL10 и VES	0,39 0,61 0,78	0,55 0,73 0,84	-0,39 -0,12 0,14	0,354

Результаты Таблицы 21 показывают, что между группами статистически значимо на уровне 0,05 различаются коэффициенты корреляции показателей CXCL9 и VES после терапии. Теснота связи в группе 1 слабее, чем в группе 2. Верхняя граница разности коэффициентов корреляции очень близка к 0, поэтому результат следует считать предварительным, требующим подтверждения.

Таблица 22 – Различия ранговых коэффициентов корреляции Спирмена в группах 1 и 2

Корреляция показателей	Группа 1	Группа 2
VES и ДИКЖ ДО	0,79 0,90 0,95	0,82 0,92 0,97
VES и ДИКЖ ПОСЛЕ	0,74 0,87 0,93	0,80 0,90 0,95

По Таблице 22 можно сделать вывод, что коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие тесноту взаимосвязи показателей VES и ДИКЖ, в группах 1 и 2 статистически значимо не различаются (ДИ коэффициентов полностью пересекаются).

На рисунках ниже представлены результаты корреляционного анализа абсолютных изменений всех показателей после лечения по сравнению с до лечения в каждой группе.

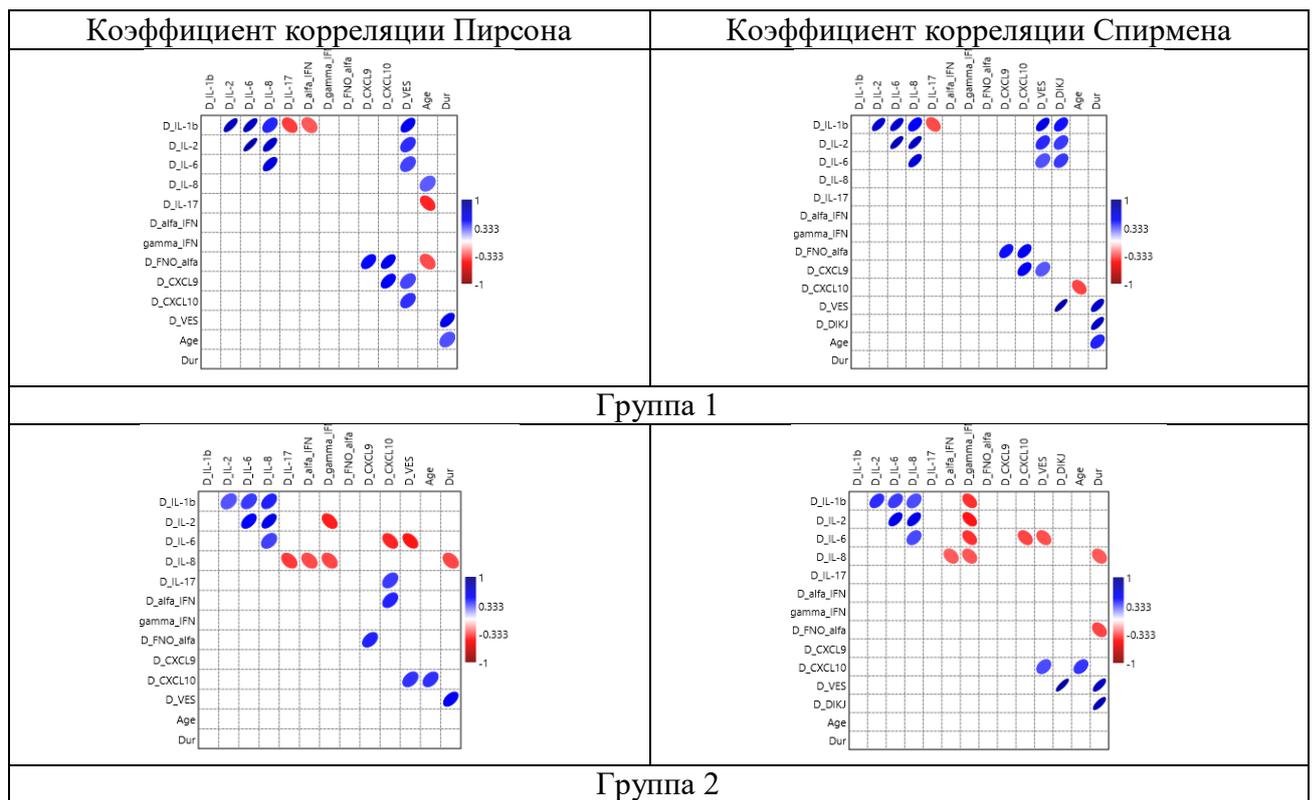


Рисунок 7 – Статистически значимые (на уровне 0,05) коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена абсолютных изменений всех показателей, а также возраста и продолжительности заболевания

Рисунок 7 свидетельствует о том, что в группе 1 имеются практически важные прямые от умеренной до тесной взаимосвязи между абсолютными изменениями показателей ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ8. В обеих группах также имеется практически важная прямая умеренная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и изменением VES, прямая заметная между продолжительностью заболевания и изменением ДИКЖ, и прямая тесная между изменением VES и изменением ДИКЖ.

Следует также обратить внимание в группе 1 на статистически значимые на уровне 0,05 слабые взаимосвязи между изменением ИЛ-8 и возрастом (прямая связь), изменениями ИЛ-17, CXCL10, ФНО-α и возрастом (обратные взаимосвязи).

В группе 2 следует также обратить внимание на статистически значимые на уровне 0,05 слабые взаимосвязи изменений лабораторных показателей с возрастом и продолжительностью заболевания: изменение CXCL10 имеет прямую связь с возрастом, изменения ИЛ-8 и ФНО-α – обратную связь с продолжительностью заболевания. Результаты также следует считать предварительными, требующими подтверждения.

Учитывая результаты Рисунков 5 и 7, в группе 1 для абсолютного изменения показателя VES получена линейная регрессионная модель:

$$D_VES = 0,12 + 3,94 \cdot \ln(DUR) + 1,49 \cdot D_IL_1b + 0,12 \cdot D_CXCL9 + 0,18 \cdot D_CXCL10 - 2,28 \cdot SZ1 - 3,54 \cdot SZ2$$

(-3,93;4,18) (2,97;4,92) (0,83;2,16) (0,02;0,22) (0,06;0,31) (-5,19;0,63) (-5,67;-1,41)

Факторы, включенные в модель, описывают 79% вариации абсолютного изменения показателя VES в группе 1, средняя ошибка модели 2 п.п. или 24%. Данная модель означает, что при увеличении продолжительности заболевания снижение VES за время лечения уменьшается: при увеличении логарифма продолжительности на 1 снижение VES уменьшается в среднем на 3,9 п.п. Если за время терапии ИЛ-1b снижается еще на 1 пг/мл, VES снижается в среднем еще на 1,5 п.п.; если CXCL9 за время терапии снижается еще на 1 пг/мл, VES снижается в среднем еще на 0,12 п.п.; если CXCL10 за время терапии снижается еще на 1 пг/мл, VES снижается еще в среднем на 0,18 п.п. Наиболее сильно на изменение VES влияет продолжительность заболевания, затем – изменение ИЛ-1b, затем –

изменение CXCL10. Наименее сильно влияет на снижение VES изменение CXCL9. Пол и возраст на абсолютное изменение VES не влияют.

Учитывая результаты Рисунков 2 и 6, в группе 2 для абсолютного изменения показателя VES получена уточненная регрессионная модель:

$$D_VES = -5,12 + 3,20 \cdot \ln(DUR) + 0,26 \cdot D_CXCL10$$

$$(-7,47; -2,77) \quad (2,30; 4,10) \quad (0,18; 0,40)$$

Факторы, включенные в модель, описывают 64% вариации абсолютного изменения показателя VES в группе 2, средняя ошибка модели 1,9 п.п. или 43%.

Данная модель означает, что при увеличении продолжительности заболевания снижение VES за время лечения уменьшается: при увеличении логарифма продолжительности на 1 снижение VES уменьшается в среднем на 3,2 п.п. Если за время терапии CXCL10 снижается еще на 1 пг/мл, VES снижается еще в среднем на 0,26 п.п. Наиболее сильно на изменение VES влияет продолжительность заболевания, затем – изменение CXCL10.

3.5. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата в терапии несегментарного витилиго. Воздействие метотрексата на биомаркеры активности витилиго. Сравнение групп между собой

Поскольку в группе 1 с результатом «Нет ответа» только 1 пациент, подгруппы 0 и 1 для дальнейшего анализа объединяются в одну подгруппу 1 – «Нет ответа и стабилизация процесса».

Ниже представлены результаты сравнения групп по итогам лечения на основе критерия Хи-квадрат Пирсона и его аналога для мало наполненных групп - точного критерия Фишера – Фримана – Холтона.

Таблица 23 – Таблица сопряженности группы и результаты терапии

Результат лечения	Фототерапия УФБ-311нм в сочетании с метотрексатом		Фототерапия УФБ-311нм		р-значение точного критерия Фишера
	Человек	В процентах к численности группы с 95% ДИ	Человек	В процентах к численности группы с 95% ДИ	

Продолжение Таблицы 23

Нет ответа	1	0 3 11	8	10 21 36	0,014
Стабилизация процесса	9	12 23 38	10	14 26 42	0,796
Умеренный эффект	17	29 44 59	16	27 42 58	1,000
Выраженный эффект	12	18 31 46	4	4 11 23	0,047
Всего	39	100	38	100	-

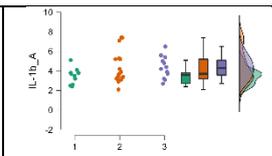
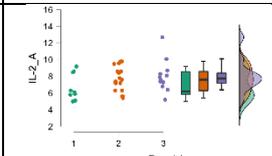
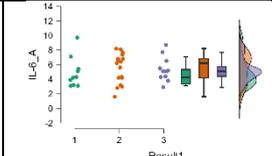
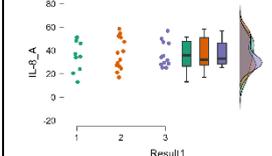
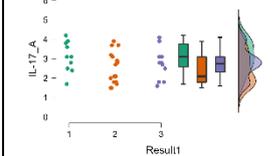
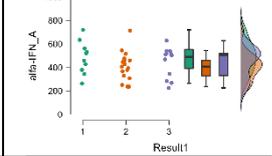
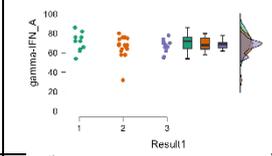
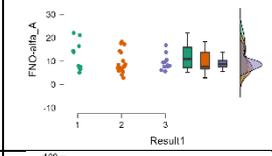
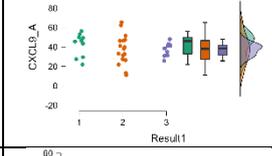
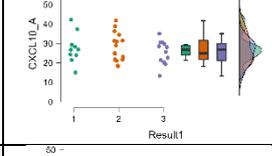
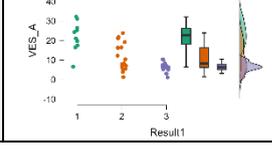
Результаты Таблицы 23 показывают, что различия групп по результатам лечения статистически значимы на уровне 0,05. Значение MPR по Селлке равно 4,2, т.е. максимальное свидетельство в пользу альтернативной гипотезы умеренное (слабое). Попарное сравнение частот разных результатов лечения с помощью точного критерия Фишера показывают, что на уровне значимости 0,05 различаются только частоты подгрупп «Нет ответа» (в группе 1 меньше) и «Выраженный эффект» (в группе 1 больше).

В Таблице 24 представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа лабораторных показателей до и после и их абсолютных изменений, а также возраста и продолжительности заболевания в подгруппах с разным результатом лечения. Р-значение ANOVA рассчитано перестановочным методом. Цветом выделены различия, статистически значимые на уровне 0,005.

Таблица 24 – Результаты дисперсионного анализа входных характеристик, лабораторных показателей после и абсолютных изменений лабораторных показателей по результатам лечения в группе 1

Показатель	Критерий	Значение критерия	df1	df2	p-значение перестановочное	Размер эффекта ω^2	Распределения показателей в подгруппах**
Возраст	Фишера	3,714	2	36	0,035	0,12	
Продолжительность	Уэлча	33,243	2	18,06	$8,8 \cdot 10^{-7}$	0,60	

Продолжение Таблицы 24

ИЛ-1 β _A	Уэлча	2,908	2	23,75	0,074	-	
ИЛ-2_A	Фишера	1,131	2	36	0,336	-	
ИЛ-6_A	Фишера	0,278	2	36	0,757	-	
ИЛ-8_A	Фишера	0,016	2	36	0,984	-	
ИЛ-17_A	Фишера	1,931	2	36	0,159	-	
ИФН- α _A	Фишера	1,105	2	36	0,342	-	
ИФН- γ _A	Фишера	0,679	2	36	0,527	-	
ФНО- α _A	Уэлча	0,809	2	20,10	0,459	-	
CXCL9_A	Уэлча	0,731	2	20,41	0,494	-	
CXCL10_A	Фишера	0,394	2	36	0,677	-	
VES_A	Уэлча	20,508	2	18,50	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,45	

Продолжение Таблицы 24

ДИКЖ_А	Фишера	10,579	2	36	0,000	0,32	
D_ИЛ-1 β	Фишера	1,755	2	36	0,185	-	
D_ИЛ-2	Фишера	2,784	2	36	0,076	-	
D_ИЛ-6	Фишера	1,239	2	36	0,302	-	
D_ИЛ-8*	Фишера	0,910	2	35	0,834	-	
D_ИЛ-17*	Фишера	0,816	2	35	0,317	-	
D_ИФН- α	Фишера	0,644	2	36	0,535	-	
D_ИФН- γ	Фишера	0,865	2	36	0,425	-	
D_ФНО- α *	Фишера	0,054	2	35	0,686	-	
D_CXCL9	Фишера	0,138	2	36	0,871	-	
D_CXCL10*	Фишера	1,336	2	35	0,086	-	

Продолжение Таблицы 24

D_VES	Фишера	25,637	2	36	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,56	
D_ДИКЖ	Фишера	37,572	2	36	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,65	

* Приведены результаты ковариационного анализа

** 1 – Нет ответа и стабилизация процесса, 2 – Умеренный эффект, 3 – Выраженный эффект

Результаты Таблицы 24 показывают, что в группе 1 результаты лечения на уровне значимости 0,005 зависят от продолжительности заболевания, эффект влияния сильный. В подгруппах с разными результатами лечения имеются также статистически значимые на уровне 0,005 различия значений показателей VES и ДИКЖ, а также абсолютных изменений этих показателей за время лечения, эффект влияния сильный.

Ниже представлены результаты попарных апостериорных сравнений подгрупп с разными результатами лечения, цветом выделены различия, статистически значимые на уровне 0,005. Для продолжительности заболевания сравнения выполнены по критерию Games-Howell для неоднородных дисперсий, для остальных показателей – стандартным методом. Доверительные интервалы средних значений в подгруппах вычислены методом бутстреп.

Таблица 25 – Результаты попарных апостериорных сравнений подгрупп с разными исходами лечения в группе 1

Подгруппа по результату лечения	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравниваемые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизованный эффект по Коэну	Скорректированная значимость p_{tukey}	График средних значений с 95%-ыми ДИ*

Продолжение Таблицы 25

Продолжительность заболевания						
1	13 17 24	1 и 2	3 11 18	2,0	0,008	
2	5 6 7	1 и 3	7 15 23	2,6	$8,9 \cdot 10^{-4}$	
3	1 2 3	2 и 3	3 4 6	2,3	$1,5 \cdot 10^{-6}$	
VES_A						
1	17 22 26	1 и 2	5 10 16	1,5	$3,5 \cdot 10^{-4}$	
2	8 12 15	1 и 3	9 16 22	2,9	$2,7 \cdot 10^{-6}$	
3	5 6 8	2 и 3	0 6 11	0,9	0,093	
D_VES						
1	-3 -2 -1	1 и 2	1 4 9	1,5	0,012	
2	-9 -6 -7	1 и 3	8 12 16	2,9	$8,8 \cdot 10^{-8}$	
3	-17 -14 -11	2 и 3	4 8 11	1,6	$8,4 \cdot 10^{-5}$	
ДИКЖ_A						
1	10 12 14	1 и 2	1 4 6	1,4	0,004	
2	7 8 10	1 и 3	2 5 8	1,9	$2,0 \cdot 10^{-4}$	
3	6 7 9	2 и 3	0 1 4	0,6	0,302	
D_ДИКЖ						
1	-4 -3 -2	1 и 2	1 3 4	1,8	$3,4 \cdot 10^{-4}$	
2	-7 -6 -5	1 и 3	4 6 8	3,8	$8,3 \cdot 10^{-10}$	
3	-10 -9 -8	2 и 3	2 3 5	1,8	$2,2 \cdot 10^{-5}$	

*Result 1: 1 – Нет ответа и стабилизация процесса, 2 – Умеренный эффект, 3 – Выраженный эффект

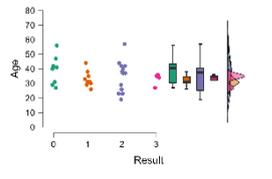
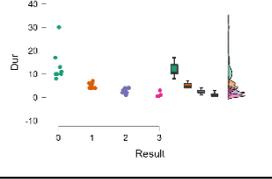
Результаты Таблицы 25 показывают, что в подгруппах с разными результатами лечения имеются статистически значимые на уровне 0,005 различия продолжительности заболевания: в подгруппе с выраженным эффектом продолжительность заболевания ниже, чем в подгруппе стабилизации и в группе умеренного эффекта, эффект различий очень большой. Различия продолжительности заболевания в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта статистически значимые на уровне 0,05, эффект различий большой.

Статистически значимо на уровне 0,005 различается уровень VES после в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта (эффект различий средний) и в подгруппах стабилизации и выраженного эффекта (эффект различий очень большой). Аналогично статистически значимо на уровне 0,005 различается уровень ДИКЖ после в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта (эффект различий средний) и в подгруппах стабилизации и выраженного эффекта (эффект различий большой).

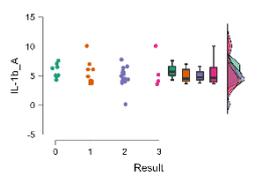
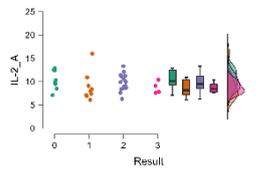
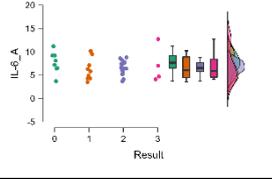
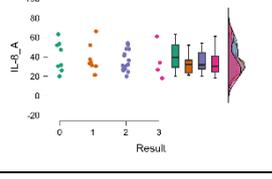
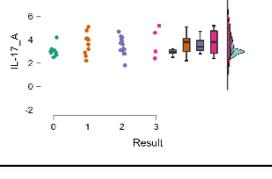
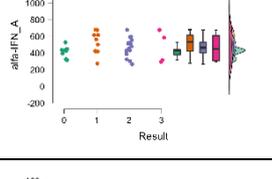
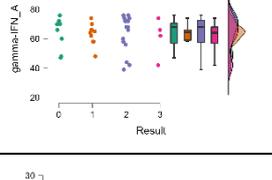
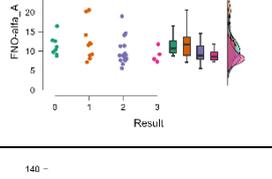
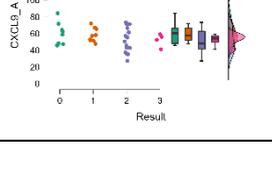
Статистически значимо на уровне 0,005 различаются подгруппы стабилизации и выраженного эффекта, а также умеренного и выраженного эффекта по абсолютному снижению показателя VES за время терапии. В подгруппе выраженного эффекта снижение сильнее, чем в подгруппе умеренного эффекта (эффект различий большой) и в подгруппе стабилизации (эффект различий очень большой).

По абсолютному снижению ДИКЖ за время терапии различаются на уровне значимости 0,005 между собой все подгруппы: самое сильное снижение в подгруппе 3, эффект различий с подгруппой 1 исключительно большой; эффект различий с группой 2 большой; эффект различий подгрупп 1 и 2 также большой.

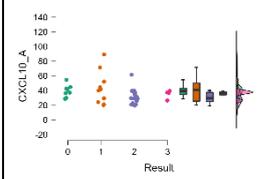
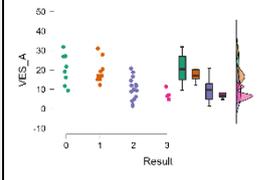
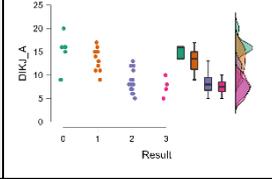
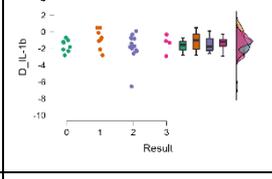
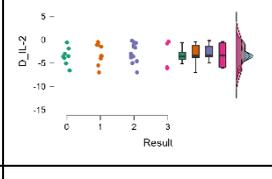
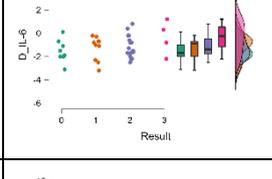
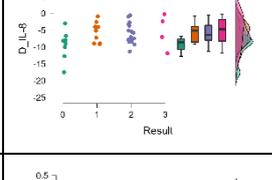
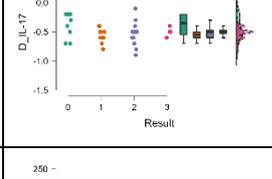
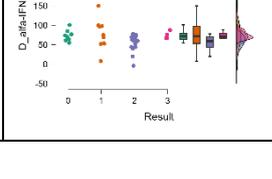
Таблица 26 – Результаты дисперсионного анализа входных характеристик, лабораторных показателей после и абсолютных изменений лабораторных показателей по результатам лечения в группе 2

Показатель	Критерий	Значение критерия	df1	df2	<i>p</i> -значение перестановочное	Размер эффекта ω^2	Распределения показателей в подгруппах**
Возраст	Фишера	0,908	3	34	0,453	-	
Продолжительность	Уэлча	33,243	3	10,26	$2,2 \cdot 10^{-4}$	0,62	

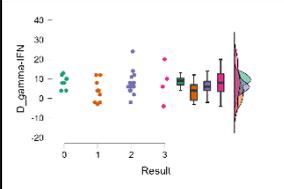
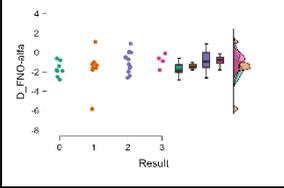
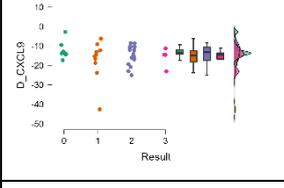
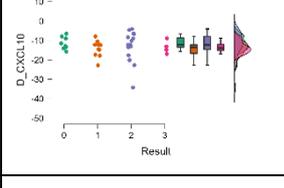
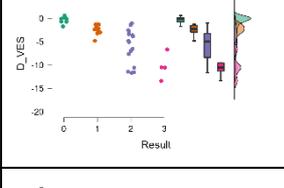
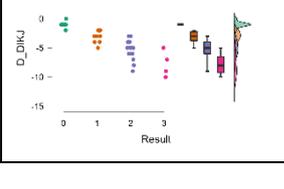
Продолжение Таблицы 26

ИЛ-1 β _A	Фишера	0,621	3	34	0,606	-	
ИЛ-2_A	Фишера	0,777	3	34	0,515	-	
ИЛ-6_A	Фишера	0,506	3	34	0,680	-	
ИЛ-8_A	Фишера	0,304	3	34	0,822	-	
ИЛ-17_A	Фишера	1,072	3	34	0,374	-	
ИФН- α _A	Фишера	1,113	3	34	0,357	-	
ИФН- γ _A	Фишера	0,062	3	34	0,979	-	
ФНО- α _A	Фишера	1,369	3	34	0,269	-	
CXCL9_A	Фишера	1,710	3	34	0,185	-	

Продолжение Таблицы 26

CXCL10_A	Уэлча	1,573	3	13,69	0,241	-	
VES_A	Фишера	9,161	3	34	$1,4 \cdot 10^{-4}$	0,39	
ДИКЖ_A	Фишера	13,773	3	34	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,50	
D_ИЛ-1β	Фишера	0,714	3	34	0,553	-	
D_ИЛ-2	Фишера	0,165	3	34	0,919	-	
D_ИЛ-6	Фишера	1,129	3	34	0,351	-	
D_ИЛ-8*	Фишера	2,268	3	34	0,640	-	
D_IL-17	Уэлча	1,196	3	14,87	0,345	-	
D_ИФН-α	Уэлча	2,902	3	14,54	0,071	-	

Продолжение Таблицы 26

D_ИФН- γ	Фишера	1,231	3	34	0,314	-	
D_ФНО- α^*	Фишера	1,274	3	34	0,648	-	
D_CXCL9	Уэлча	0,894	3	11,46	0,474	-	
D_CXCL10 *	Фишера	0,879	3	34	0,972	-	
D_VES	Уэлча	27,233	3	11,05	$2,1 \cdot 10^{-5}$	0,55	
D_ДИКЖ	Уэлча	39,045	3	10,91	$3,9 \cdot 10^{-6}$	0,68	

* Приведены результаты ковариационного анализа

** 0 – Нет ответа, 1 – Стабилизация процесса, 2 – Умеренный эффект, 3 – Выраженный эффект

Результаты Таблицы 26 показывают, что в группе 2 результаты лечения на уровне значимости 0,005 зависят от продолжительности заболевания, зависимость сильная. В подгруппах с разными результатами лечения имеются также статистически значимые на уровне 0,005 различия значений показателей VES и ДИКЖ, а также абсолютных изменений этих показателей за время лечения, зависимость также сильная.

Ниже представлены результаты попарных апостериорных сравнений подгрупп с разными результатами лечения, цветом выделены различия, статистически значимые на уровне 0,005. Для продолжительности заболевания, абсолютных изменений D_VES и D_ДИКЖ сравнения выполнены по критерию Games-Howell для неоднородных дисперсий, для остальных показателей – стандартным методом. Доверительные интервалы средних значений в подгруппах вычислены методом бутстреп.

Таблица 27 – Результаты попарных апостериорных сравнений подгрупп с разными исходами лечения в группе 2

Подгруппа по результату лечения	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравниваемые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Коэну	Скорректированная значимость p_{Tukey}	График средних значений с 95%-ыми ДИ*
Продолжительность заболевания						
0	10 13 23	0 и 1	0 9 17	1,8	0,044	
1	4 5 6	0 и 2	3 11 19	2,7	0,013	
2	2 3 3	0 и 3	4 12 21	2,0	0,007	
3	0 1 3	1 и 2	1 2 4	2,4	$1,9 \cdot 10^{-4}$	
		1 и 3	1 4 6	3,2	0,009	
		2 и 3	0 1 4	1,4	0,305	
VES_A						
0	15 20 26	0 и 1	-7 1 9	0,2	0,968	
1	16 19 24	0 и 2	3 11 18	1,6	0,002	
2	7 10 13	0 и 3	3 13 23	1,9	0,008	
3	6 7 11	1 и 2	3 9 16	1,6	0,004	
		1 и 3	2 12 21	2,2	0,015	
		2 и 3	-7 2 12	0,4	0,894	
D_VES						
0	-1 0 0	0 и 1	1 2 3	2,2	$9,3 \cdot 10^{-4}$	
1	-3 -2 -2	0 и 2	3 6 8	1,8	$9,1 \cdot 10^{-5}$	
2	-8 -6 -4	0 и 3	3 10 16	6,1	0,014	
3	-13 -10 -7	1 и 2	1 4 6	1,2	0,010	
		1 и 3	1 8 14	4,7	0,027	
		2 и 3	-1 4 10	1,2	0,139	

Продолжение Таблицы 27

ДИКЖ_А						
0	11 15 17	0 и 1	2 1 5	0,4	0,745	
1	12 13 15	0 и 2	3 6 9	2,1	$5,2 \cdot 10^{-5}$	
2	7 8 10	0 и 3	3 7 12	2,1	$9,9 \cdot 10^{-4}$	
3	5 8 10	1 и 2	2 5 8	2,0	$5,4 \cdot 10^{-4}$	
		1 и 3	1 6 10	2,4	0,006	
		2 и 3	3 1 5	0,4	0,942	
D_ДИКЖ						
0	-1 -1 -1	0 и 1	1 2 3	2,5	$2,5 \cdot 10^{-4}$	
1	-4 -3 -3	0 и 2	3 4 6	3,1	$3,9 \cdot 10^{-8}$	
2	-6 -5 -5	0 и 3	2 7 12	5,2	0,024	
3	-10 -8 -5	1 и 2	1 2 4	1,6	0,001	
		1 и 3	0 5 10	3,3	0,063	
		2 и 3	3 2 7	1,3	0,323	

* 0 – Нет ответа, 1 – Стабилизация процесса, 2 – Умеренный эффект, 3 – Выраженный эффект

Результаты Таблицы 27 показывают, что в подгруппах с разными результатами лечения имеются статистически значимые на уровне 0,005 различия продолжительности заболевания: в подгруппе с умеренным эффектом продолжительность заболевания ниже, чем в подгруппе стабилизации, эффект различий очень большой. В остальных подгруппах (кроме умеренного и выраженного эффекта, в которых различий нет) различия статистически значимые на уровне 0,05, эффект различий большой и очень большой.

Статистически значимо на уровне 0,005 различается уровень VES после в подгруппах нет ответа – умеренный эффект, стабилизация и умеренный эффект (эффект различий большой). Статистически значимых различий в группах умеренного и выраженного эффекта не наблюдается. На графике доверительных интервалов видно, что в целом значение VES после ниже в группах умеренного и выраженного эффекта, чем в группах без ответа и стабилизации.

Аналогично статистически значимо на уровне 0,005 различается уровень ДИКЖ после в подгруппах без ответа и умеренного эффекта, без ответа и выраженного эффекта, в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта, во всех

случаях эффект различий большой. Статистически значимых различий в группах умеренного и выраженного эффекта не наблюдается. На графике доверительных интервалов видно, что в целом значение ДИКЖ после ниже в группах умеренного и выраженного эффекта, чем в группах без ответа и стабилизации.

Статистически значимо на уровне 0,005 различаются подгруппы без ответа и стабилизации, без ответа и умеренного эффекта по абсолютному снижению показателя VES за время терапии. В подгруппе умеренного эффекта снижение сильнее, чем в подгруппах без эффекта и стабилизации, эффект различий большой. В целом, чем сильнее снижение VES, тем сильнее выражен эффект терапии.

По абсолютному снижению ДИКЖ за время терапии различаются на уровне значимости 0,005 между собой подгруппы без ответа, стабилизации и умеренного эффекта: самое сильное снижение в подгруппе 2, эффект различий с подгруппой 0 исключительно большой; эффекты различий подгрупп 0 и 1, а также подгрупп 1 и 2 также большой.

Таким образом, среди исследуемых 1 группы, получавших комбинированную терапию метотрексатом и УФБ-311 отмечается наиболее активное снижение показателей иммунного статуса, чем среди пациентов, получавших монотерапию УФБ-311нм. В группе 1 удалось достичь выраженного клинического эффекта у большего количества больных витилиго, а ответа на проводимую терапию не продемонстрировало наименьшее число субъектов исследования, чем во 2 группе.

Из 77 пациентов, вошедших в исследование, и получавших узкополосную фототерапию УФБ-311нм, ни у одного не наблюдалось стойких нежелательных реакций. У некоторых исследуемых была зафиксирована фототоксическая эритема, наиболее выраженная в очагах депигментации, которая появлялась в первые часы после проведённого сеанса УФБ-терапии и вскоре самостоятельно купировалась. Пациенты отмечали сухость кожных покровов, связывая данную реакцию с фототерапией. Однако регулярное применение эмолентов позволяло устранить нежелательную симптоматику.

Среди исследуемых 1 группы, получавших терапию метотрексатом в сочетании с УФБ-311нм, лишь у 1 отмечались нежелательные явления в виде увеличения печёночных трансаминаз более чем в 2 раза: аспаратаминотрансфераза возросла до 77 Ед/л, при первоначальном уровне 35 Ед/л, аланинаминотрансфераза до 81 Ед/л, уровень до исследования составлял 37 Ед/л. Данная побочная реакция развилась после 6-й инъекции метотрексата в дозе 10мг 1 раз в неделю. До включения в исследование пациент был подробно осведомлён о возможных рисках. Совместным решением с исследуемым курс был преждевременно завершён, пациент был консультирован гепатологом, изменения показателей биохимического анализа крови купированы приёмом гепатопротекторов в течение 2-х недель.

Известно, что метотрексат обладает рядом побочных эффектов, таких как, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, способен негативно влиять на функцию желудочно-кишечного тракта (явления диспепсии, эрозивно-язвенные поражения), сердечно-сосудистой и нервной систем, однако остальные исследуемые 4-месячный курс лечения перенесли без выявления субъективных и объективных нежелательных реакций.

Фотографии исследуемых 1 группы до и после лечения (Рисунок 8 - 11)

Рисунок 8 – Пациент А., 23 года : до лечения и в процессе лечения (после 3 месяцев терапии)



Рисунок 9 – Рисунок – Пациент Г., 33 года : до лечения и в процессе лечения (после 2,5 месяцев терапии)



Рисунок 10 – Пациентка М., 38 лет : до лечения и после лечения

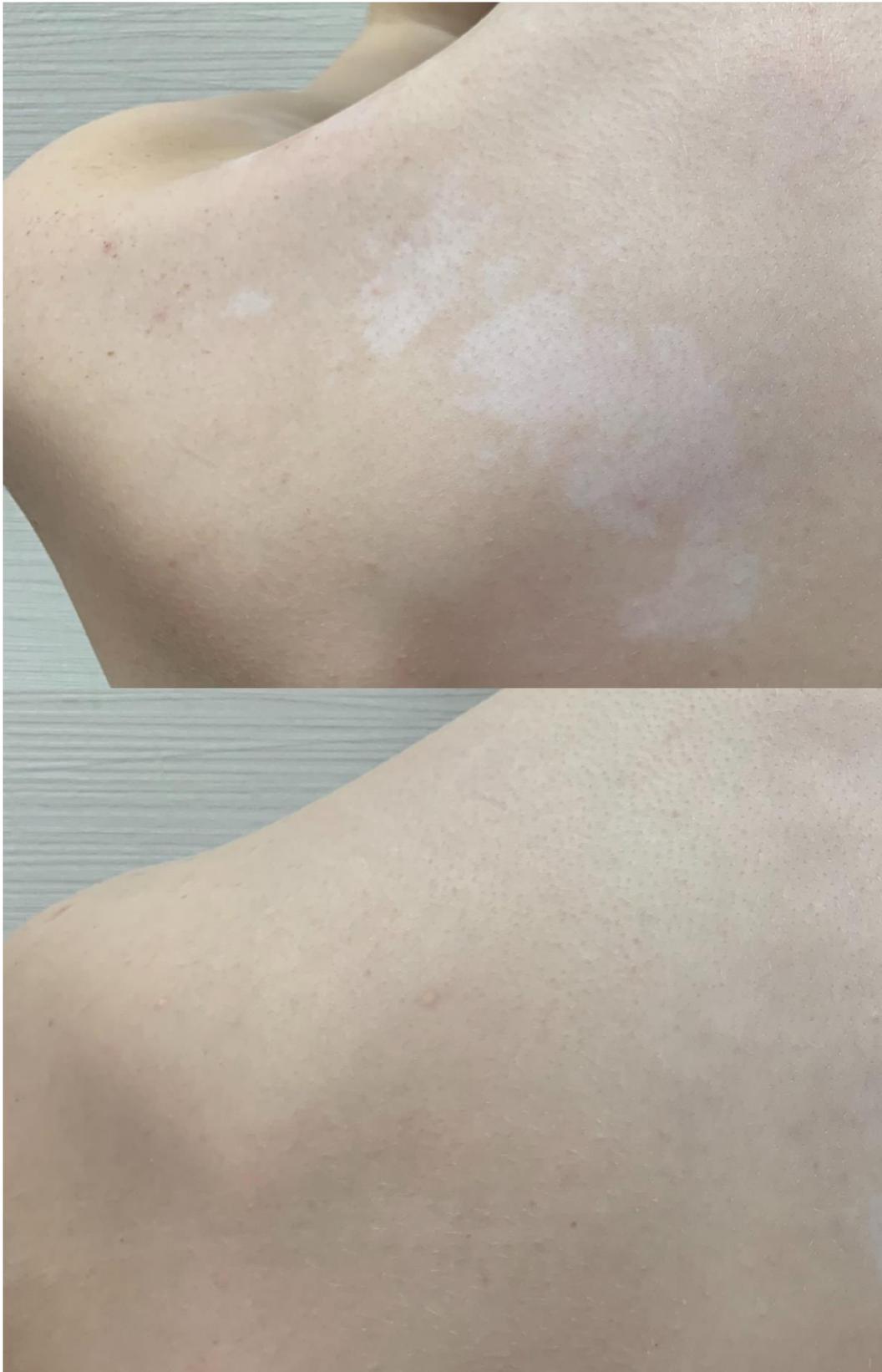


Рисунок 11 – Пациентка Д., 28 лет : до лечения и после лечения

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ареал распространения витилиго с каждым годом увеличивается, влияние заболевания на качество жизни пациентов остаётся неизменно высоким, а схем лечения, которые бы позволяли добиться стабилизации процесса и стойкого клинического эффекта, в современной дерматологии нет, что делает данную проблему актуальной и в наши дни и подтверждает целесообразность поиска других средств, оказывающих иммуносупрессивное действие, но обладающих менее выраженными побочными эффектами, меньшим числом противопоказаний, но которые бы явились достойной альтернативой имеющимся методам терапии (Тавитова А. Р., 2021).

Известно, что витилиго не является жизнеугрожающим заболеванием, но его влияние на качество жизни и психический статус пациентов очень высоко. Так, было проведено исследование по результатам которого сделаны следующие выводы: витилиго одинаково сильно влияет на пациентов с различными фототипами кожи.

Этиология и патогенез витилиго требуют дальнейшего изучения, однако неоспоримой является аутоиммунная теория возникновения заболевания, теория оксидативного стресса, генетическая и нейрогенная. В последние годы учёные все чаще сходятся во мнении относительно аутоиммунного генеза заболевания и активного участия цитокинов в развитии витилиго. Известно, что ИФН- γ имеет одно из главных значений в патогенезе витилиго. Данный цитокин вызывает апоптоз клеток, стимулирует выработку хемокинов CXCL9 и CXCL10, что способствует активации Т-клеток и поддержанию аутоиммунного поражения меланоцитов.

Следствием недостаточной изученности и противоречивости имеющихся научных данных является отсутствие схем терапии, которые бы позволяли достичь стойких клинических результатов в виде стабилизации процесса и репигментации очагов витилиго.

Вышеописанное свидетельствует об актуальности проблемы и необходимости изучения данной нозологии, разработке схем и методов терапии, оказывающих патогенетическое действие.

Учитывая всё вышеизложенное, **целью** нашего исследования явилась клинико-лабораторная оценка эффективности применения метотрексата в сочетании с УФБ-терапией и УФБ-311нм в качестве монотерапии при несегментарном витилиго.

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 последние годы хемокины CXCL9 и CXCL10 упоминаются как биомаркеры активности витилиго. Имеются единичные сведения о применении метотрексата при витилиго, данные исследования проводились на небольшой выборке пациентов, влияние препарата на показатели иммунного профиля не изучалось, а результат оценивался лишь клинически. 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, γ -ИФН, α -ИФН, ФНО- α , CXCL9, CXCL10) в сыворотке крови и динамики дерматологического индекса качества жизни.

По результатам лабораторного скрининга были отмечены отклонения от референсных значений по всем исследуемым показателям.

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- α , ИФН- α , ИФН- γ 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 β 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.

По показателям ИЛ-8 и ИЛ-17 проведено сравнение изменения этих показателей в группах по относительным величинам. Для ИЛ-17 приведены также результаты расчета U-критерия Манна-Уитни, так как распределение относительного изменения ИЛ-17 в обеих группах не согласуется с нормальным законом. 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).

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.

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 обращают на себя внимание статистически значимые прямые (ИЛ-8) и обратные (ИЛ-17, CXCL10, ФНО- α) взаимосвязи между изменением цитокинов и возрастом. В группе 2 изменение CXCL10 имеет прямую связь с возрастом, изменения ИЛ-8 и ФНО- α – 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 β , затем – изменение CXCL10, а в группе 2 наиболее сильно на изменение VES влияет продолжительность заболевания, затем – изменение CXCL10.

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- α , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-1 β , данные цитокины являются предикторами динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью поражения.

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 заметная между продолжительностью заболевания и изменением ДИКЖ: 1. Линейный коэффициент корреляции Пирсона: а) коэффициент, r , с 95%-ным ДИ: 0,52 0,66 0,77; б) p -значение: $5,4 \cdot 10^{-6}$; 2. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена: а) коэффициент, r , с 95%-ным ДИ: 0,53 0,74 0,87; б) p -значение: $8,5 \cdot 10^{-8}$), и прямая тесная между изменением VES и изменением 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 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 группе 2 различается уровень ДИКЖ после лечения в подгруппах без ответа и умеренного эффекта, без ответа и выраженного эффекта, в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта, во всех случаях эффект различий большой. Статистически значимых различий в группах умеренного и выраженного эффекта не наблюдается. На графике доверительных интервалов видно, что 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 (группа 1: VES и ДИКЖ до лечения $0,79$ $0,90$ $0,95$, VES и ДИКЖ после лечения $0,74$ $0,87$ $0,93$. Группа 2: VES и ДИКЖ до лечения $0,82$ $0,92$ $0,97$, VES и ДИКЖ после лечения $0,80$ $0,90$ $0,95$), что свидетельствует о зависимости качества жизни от площади поражения при использовании любой методики терапии.

В соответствии с целью одной из поставленных задач была разработана схема терапии и оценка клинической эффективности метотрексата в сочетании с УФБ-311нм и монотерапии УФБ-311нм.

В исследование были включены пациенты, страдающие прогрессирующим несегментарным витилиго с различной площадью поражения и давностью процесса. Все исследуемые наблюдались в клинике кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова Сеченовского Университета с 2019 по 2021 год. Всего в исследование вошло 77 пациентов. Объекты исследования были разделены

на 2 группы случайным образом. 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 - 34 38 42, во 2 группе - 32 35 38).

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 6 8 10 и 4 5 7 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, в том числе желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата. На момент включения в исследование все сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии.

Также известно, что все пациенты ранее получали системную и/или наружную терапию, в том числе системными и топическими кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина, кремами с антиоксидантами. До начала исследования фототерапия проводилась 35 пациентам, из них 12 пациентов получили курс ПУВА-терапии, а 23-м была назначена УФБ-терапия. У большинства пациентов, получавших системную терапию, отмечалась

положительная динамика со стороны кожного процесса в виде стабилизации, частичной репигментации очагов витилиго, однако, эффект был непродолжительным и процесс рецидивировал спустя 3 месяца – 1,5 года.

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

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась по площади репигментации относительно площади поверхности тела в процентном соотношении с помощью индекса VES. Медиана VES с 95% ДИ до начала терапии составляла $17,54$ $20,1$ $24,65$ для первой группы (min - 2,47, max - 36,72) и $16,64$ $17,74$ $20,37$ 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 $7,21$ $8,24$ $16,45$, для 2 группы $11,45$ $13,46$ $16,82$.

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 - 18 31 46 , 2 группа - 4 11 23), в то же время, как пациенты 2 группы продемонстрировали преимущество в подгруппе «нет ответа» (в процентах к численности группы с 95% ДИ: 1 группа - 0 3 11 , 2 группа - 10 21 36).

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.

Имеются научные данные о благоприятной переносимости метотрексата в малых дозах при длительном применении. Так, у троих пациентов с витилиго, получавших метотрексат в низких дозах (12,5-25 мг в неделю) на протяжении 11-16 месяцев, удалось достичь значительной репигментации очагов. О серьёзных

побочных эффектах не сообщалось (Garza-Mayers A. K., 2017). Также имеются данные об отсутствии клинической пользы у пациентов, получавших более высокие дозы метотрексата (>15мг/нед), по сравнению с пациентами, получавшими более низкие дозы метотрексата при ревматоидном артрите (Bergstra S. A., 2017).

Учитывая вышеизложенное, нами было принято решение проводить терапию метотрексатом в дозе 10мг в неделю на протяжении 4 месяцев. В связи с общеизвестным антифолатным действием препарата и для минимизации побочных эффектов всем пациентам ежедневно (кроме дня инъекции метотрексата) назначалась фолиевая кислота на протяжении всего курса терапии.

Наиболее часто в дерматологической практике путь введения метотрексата бывает парентеральным (внутримышечно, подкожно), реже – энтеральным (перорально). Часто встречающимся побочным эффектом метотрексата является патология желудочно-кишечного тракта, что может усугубляться энтеральным приёмом препарата. Выбранное нами подкожное введение обусловлено наибольшей эффективностью и лучшей переносимостью, чем при приёме препарата внутрь. Имеются данные, о более высокой биодоступности метотрексата и о минимальном количестве побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при подкожном введении по сравнению с пероральным (Pichlmeier U., 2014).

Таким образом, разработанная нами схема терапии прогрессирующего витилиго позволяет использовать малые дозы метотрексата, оказывая продолжительное патогенетическое воздействие и избегая развитие стойких побочных и нежелательных явлений.

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- α (max при витилиго - 26,4; max в группе сравнения – 7,6), ИФН- α (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 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН- γ 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 ± 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- α (SES = 2,3), ИЛ-17 (SES = 2,0), ИЛ-6 (SES = 2,1), ИЛ-2 (SES = 2,4), ИЛ-1 β (SES = 2,1) – большой эффект различий; для показателей ФНО- α (SES = 1,6), ИФН- γ (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 проведённого 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 β и ИЛ-2 ($r = 0,72$, $r = 0,77$), ИЛ-1 β 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- α ($r = 0,84$, $r = 0,90$), а также прямые тесные взаимосвязи между ФНО- α и CXCL10 ($r = 0,90$, $r = 0,91$) и ФНО- α 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 ± 1 . После лечения среднее значение в 1 группе было ниже, чем во 2 группе: 9 ± 1 и 11 ± 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: 10мг 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 (5мг 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 VESи витилиго-калькулятор.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимиров, В. В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии / В. В. Владимиров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. - № 4. С. 55-67.
2. Круглова, Л. С. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии / Л. С. Круглова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. - № 19(4). – С. 241-244.
3. Ломоносов, К. М. Прогрессирующая репигментация очагов витилиго при терапии метотрексатом артериита Такаясу / 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. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ / Н. А. Бохан, В. Д. Прокопьева, С. А. Иванова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2018. - № 3 (163). – С. 27-49.
5. Особенности патогенеза и терапии больных витилиго / Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова // Лечащий врач. – 2017. - №11. – С. 24-25.
6. Оспанова, С. А. Методики фототерапии в дерматологии/ С. А. Оспанова, Р. М. Дощанова // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 2. – С. 41-44.
7. Рахимов, У.С. Нейровегетативные нарушения в патогенезе витилиго/ У. С. Рахимов, К. М. Мухамадиева, С. С. Исматуллоева // Вестник Авиценны. – 2017. - № 19 (4). – С. 550-555.
8. Родионов, А. Н. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей / А. Н. Родионов, Д. В. Заславский, А. А. Сыдилов – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 712 с. – ISBN 978-5-9704-4880-9.
9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Тавитова, А. Р. Перспективы применения биологических препаратов при витилиго / А. Р. Тавитова, А. А. Креницына, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. - № 23 (1). - С. 39-42.

13. 311 nm UVB phototherapy - An effective treatment for psoriasis/ C. Green, J. Ferguson, T. Lakshmi pathi [et al.] // Br J Dermatol. – 1988. – № 119(6). – P. 691-696.

14. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin / J. E. Harris, T. H. Harris, W. Weninger [et al.] // J Invest Dermatol. - 2012. - № 132(7). – P. 1869–1876.

15. A new development in UVB phototherapy of psoriasis / H. Van Weelden, H. B. De La Faille, E. Young, Leun J. C. van der // Br J Dermatol. - 1988. – № 119(1). – P. 11-19.

16. Abdulrahman, A. A. Amer. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades/ A. A. Abdulrahman Amer, G. Xing-Hua // International Journal of Dermatology. – 2016. - № 55(6) – P. 608–614.

17. Afsheen, B. Guidelines for the management of vitiligo/ B. Afsheen, A. Irfan // Journal of Pakistan Association of Dermatologists. – 2014. - № 24(1). – P. 68–78.

18. Agarwal, S. Clinical predictors for the course of nonsegmental vitiligo / S. Agarwal, M. Tamta // Clin Exp Dermatol. – 2013. – № 38(6). – P. 669–670.

19. Association of IFN- γ : IL-10 Cytokine Ratio with Nonsegmental Vitiligo Pathogenesis/ Y. Ala, M.K. Pasha, R.N. Rao [et al.] // *Autoimmune Dis.* - 2015. – P. 423490.
20. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients / J. G. Van den Boorn, D. Konijnenberg, T. A. Dellemijn [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2009. - № 129(9). – P. 2220–2232.
21. Bassiouny, D. A. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo/ D. A. Bassiouny, O. Shaker // *Clin Exp Dermatol.* – 2011. – № 36(3). – P. 292–297.
22. Benjamin, D. J. Three Recommendations for Improving the Use of p-Values/ D. J. Benjamin, J. O. Berger // *The American Statistician.* – 2019. – № 73(1). – P. 186-191.
23. Benzekri, L. Clinical markers of vitiligo activity/ L. Benzekri, Y. Gauthier // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2017. - № 76(5). – P. 856–862.
24. Bergqvist, C. Vitiligo: A Review/ C. Bergqvist, K. Ezzedine // *Dermatology.* – 2020. – № 236(6). – P. 571–592.
25. Biomarkers of disease activity in vitiligo : A systematic review / R. Speeckaert, M. Speeckaert, S. De Schepper, N. van Geel // *Autoimmunity Reviews.* – 2017. - №16(9). – P. 937-945.
26. Case detection rates of vitiligo by gender and age / K. P. Kyriakis, I. Palamaras, E. Tsele [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2009. – № 48(3). – P. 328–329.
27. Chan, E. S. Methotrexate – how does it really work?/ E. S. Chan, B. N. Cronstein // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – № 6(3). – P. 175-8.
28. Chen, L. Immunometabolism in the pathogenesis of vitiligo/ L. Chen, S. Yonghu // *Frontiers in Immunology.* - 2022. - № 13.
29. Childhood vitiligo: clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand / S. Agarwal, S. Gupta, A. Ojha, R. Sinha // *India Pediatr Dermatol.* – 2013. – № 30(3). – P. 348–353.
30. Clinical significance of Koebner phenomenon in vitiligo / N. Vaan Geel, R. Speeckaert, J. De Wolf [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – № 167(5). – P. 1017-1024.
31. Coexistence of lip-tip vitiligo and disseminated discoid lupus erythematosus with hypothyroidism: Need for careful therapeutic approach / R. Sarkar, S. Sharma, S. Bansal,

- V. Garg // *Indian Dermatology Online Journal*. – 2013. - № 4(2). – P. 112-114.
32. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study / A. Bhatnagar, A. J. Kanwar, D. Parsad, D. De // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – № 21(5). – P. 638–642.
33. Confetti-like depigmentation: a potential sign of rapidly progressing vitiligo / J. J. Sosa, S. D. Currimbhoy, U. Ukoha [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2015. - № 73(2). – P. 272–275.
34. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis / R. Speeckaert, J. Dugardin, J. Lambert [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2018. - № 32(7). – P. 1089–1098.
35. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy/ V. Brazzelli, M. Antoninetti, S. Palazzini [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2007. - № 21(10). – P. 1369–1374.
36. CTLA4 polymorphisms are associated with vitiligo, in patients with concomitant autoimmune diseases/ A. Blomhoff, E.H. Kemp, D. J. Gawkrödger [et al.] // *Pigment Cell Res*. – 2004. - № 18(1). – P. 55–58.
37. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo / M. Rashighi, P. Agarwal, J. M. Richmond [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2014. - № 6(223): 223ra23.
38. Dayan, M. Cytokine manipulation by methotrexate treatment in murine experimental systemic lupus erythematosus / M. Dayan , R. Segal, E. Mozes // *J. Rheumatol*. – 1997. – № 24(6). – P. 1075–1082.
39. Depigmentation patterns of nonsegmental vitiligo: a prospective study of macromorphologic changes in lesions/ G. Menchini, C. Comacchi, P. Cappugi [et al.] // *Am J Clin Dermatol*. – 2013. – № 14(1). – P. 55–59.
40. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond/ A. Kumar Jha, S. Sonthalia, A. Lallas, R. K. Chaudhary // *Int J Dermatol*. – 2018. - № 57(1). – P. 50–54.
41. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative / N. Van Geel, J. Lommerts, M. Bekkenk [et al.] // *Journal of*

Investigative Dermatology. – 2016. - № 136(5). – P. 978–984.

42. Egyptian Vitiligo Group. CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study / M. Abdallah, M. El-Mofty, T. Anbar [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2018. - № 31(2). – P. 330–336.
43. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families/ A. Alkhateeb, P.R. Fain, A. Thody [et al.] // *Pigment Cell Res.* – 2003. - № 16(3). – P. 208–214.
44. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity / D. A. Norris, R. M. Kissinger, G. M. Naughton, J. C. Bystryn // *J Invest Dermatol.* – 1988. - № 90(6). – P. 783–789.
45. Ezzedine, K. Interventions for Vitiligo. / K. Ezzedine, M. Whitton, M. Pinart // *JAMA Clinical Evidence Synopsis.* – 2016. - № 316(16). – P. 1708-1709.
46. Family Clustering of Autoimmune Vitiligo Results Principally from Polygenic Inheritance of Common Risk Alleles / H. L. Genevieve Roberts, S. Paul, D. Yorgov [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2019. - № 105(2). – P. 364-372.
47. First histopathological and immunophenotypic analysis of early dynamic events in a patient with segmental vitiligo associated with halo nevi / N. A. Van Geel, I. G. Mollet, S. De Schepper [et al.] // *Pigment Cell Melanoma.* – 2010. - № 23(3). – P. 375–384.
48. Fitzpatrick T. B. Part IV: Basic Considerations of the Psoralens: Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins/ T. B. Fitzpatrick, M. A. Pathak // *J Invest Dermatol.* – 1959. – № 32(2). – P. 229-231.
49. Follicular vitiligo: A new form of vitiligo/ K. Ezzedine, E. Amazan, J. Séneschal [et al.] // *Pigment Cell Melanoma.* – 2012. – № 25(4). – P. 527-529.
50. Follicular vitiligo: A report of 8 cases / E. Y. Gan, M. Cario-Andre, C. Pain [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. - № 74(6). –P. 1178–1184.
51. Garza-Mayers, A. C. Low-dose methotrexate for vitiligo/ A. C. Garza-Mayers, D. Kroshinsky // *Journal of Drugs in Dermatology.* – 2017. – № 16(7). – P. 705–706.
52. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants / Y. Jin, G. Andersen, D. Yorgov [et

al.] // Nat. Genet. – 2016. – № 48(11). – P. 1418–1424.

53. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo / D. J. Gawkrödger, A. D. Ormerod, L. Shaw [et al.] // Br J Dermatol. – 2008. - № 159(5). – P. 1051–1076.

54. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus / A. V. Taieb, A. Alomar, M. Böhm [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2013. - № 168(1). – P. 5-19.

55. Hafez, M. The genetics of vitiligo/ M. Hafez, L. Sharaf, S.M. Abd el-Nabi // Acta Derm Venereol. – 1983. - № 63(3). – P. 249–251 .

56. Halo nevi association in nonsegmental vitiligo affects age at onset and depigmentation pattern/ K. Ezzedine, A. Diallo, C. Leaute-Labreze [et al.] // Arch Dermatol. – 2012. - № 148(4). – P. 497–502.

57. Hamilton, R. A. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with RA / R. A. Hamilton, J. M. Kremer // Br. J. Rheumatol. – 1997. – № 36(1). – P. 86-90.

58. Hammer, Ø. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis / Ø. Hammer, D. A. T. Harper, P. D. Ryan // Palaeontologia Electronica. – 2001. - 4, 9 p. Electronica 4(1): 9 pp.

59. Hann, S. K. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients / S. K. Hann, H. J. Lee // J Am Acad Dermatol. – 1996. – № 35(5 Pt 1). – P. 671–674.

60. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity/ K. Ezzedine, A. Mahe, N. van Geel [et al.] // Br J Dermatol. - 2015. - № 172(3). – P. 716–721.

61. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo / X. X. Wang, Q. Q. Wang, J. Q. Wu [et al.] // Br J Dermatol. – 2016. – № 174(6). – P. 1318–1326.

62. Increased risk of vitiligo following anti-Tumor Necrosis Factor therapy: a 10-year population-based cohort study / J.M. Bae, M. Kim, H.H. Lee [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2018. - №138(4). – P. 768-74.

63. Increased systemic and epidermal levels of IL-17A and IL-1 β promotes progression of non-segmental vitiligo / S. Bhardwaj, S. Rani, N. Srivastava [et al.] // Clinical Trial. Cytokine. – 2017. – № 91. – P. 153–161.

64. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case- controlled study on eighty-four patients / M. A. Elela, R. A. Hegazy, M. M. Fawzy [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2013. – № 23. – P. 350–355.
65. Jin, Y. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo / Y. Jin, S. A. Birlea, P. R. Fain [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012. – № 44(6). – P. 676–680.
66. Kamat, D. Follicular Vitiligo: A Rare Presentation of Vitiligo/ D. Kamat, N. Prabhakaran, M. Malathi // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2019. - № 85(4). – P. 414-415.
67. Kanwar, A. J. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo / A. J. Kanwar, R. Mahajan, D. Parsad // *Journal of cutaneous medicine and surgery.* – 2013. - № 17(4). – P. 259-268.
68. Kraemer, H. C. How to assess the clinical impact of treatments on patients, rather than the statistical impact of treatments on measures / H. C. Kraemer, E. Frank, D. J. Kupfer // *International Journal of Methods in Psychiatric Research.* - 2011. - № 20(2). – P. 63–72.
69. Kroll, T. M. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo / T. M. Kroll, H. Bommiasamy, R. E. Boissy // *J Invest Dermatol.* – 2005. – № 124(4). – P. 798-806.
70. Krüger, C. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults / C. Krüger, K. U. Schallreuter // *International Journal of Dermatology.* – 2012. - № 51(10). – P. 1206–1212.
71. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes/ K. Ezzedine, A. Le Thuaut, T. Jouary [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2014. - № 27(1). – P. 134–139.
72. Li, W. Role of in vivo reflectance confocal microscopy in determining stability in vitiligo: a preliminary study / W. Li, S. Wang, A. E. Xu // *Indian J Dermatol.* – 2013. - № 58(6). – P. 429-432.
73. Lotti, T. Vitiligo as a systemic disease/ T. Lotti, A. M. D'Erme // *Clin Dermatol.* - 2014. - № 32(3). – P. 430-434.

74. Louis, T. A. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T. A. Louis, S. L. Zeger // *Biostatistics*. – 2009. - № 10(1). - P. 1–2.
75. Metabolic syndrome in vitiligo / A. Pietrzak, J. Bartosińska, J. Hercogová [et al.] // *Dermatol Ther*. – 2012. - № 25(1). – P. 41-43.
76. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA); a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression / M. F. Neurath, K. Hildner, C. Becker [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 1999. – № 115(1). – P. 42–55.
77. Multivariate analysis of factors associated with the Koebner phenomenon in vitiligo: an observational study of 381 patients/ H. Khurram, K. M. Al Ghamdi, K. M. Bedaiwi [et al.] // *Ann Dermatol*. – 2017. – № 29(3). – P. 302–306.
78. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies / M. El Mofty, W. Mostafa, S. Esmat [et al.] // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. – № 22(1). – P. 6–11.
79. Naughton, G. K. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation / G. K. Naughton, M. Eisinger, J. C. Bystryrn // *J Invest Dermatol*. – 1983. - № 81(6). – P. 540–542.
80. Neshner, G. In vitro effects of methotrexate on peripheral blood monocytes: modulation by folinic acid and S-adenosylmethionine / G. Neshner, T.L. Moore, R. W. Dorner // *Ann. Rheum. Dis*. – 1991. – № 50(9). – P. 637-641.
81. Njoo, M. D. Association of the Kobner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris / M. D. Njoo, P. K. Das, J. D. Bos [et al.] // *Arch Dermatol*. – 1999. – № 135(4). – P. 407–413.
82. Ongenae, K. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo / K. Ongenae, N. Van Geel, J. M. Naeyaert // *Pigment Cell Res*. – 2003. - № 16(2). – P. 90–100.
83. Parsad, D. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo / D. Parsad, A. J. Kanwar, B. Kumar // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2006. – № 20(2). – P. 175–177.
84. Pasricha, J. S. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease / J. S. Pasricha, B. K. Khaitan // *Int J Dermatol*.

– 1993. - № 32(10). – P. 753–757.

85. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light / J. A. Parrish, T. B. Fitzpatrick, L. Tanenbaum, M. A. Pathak // *N Engl J Med.* – 1974. – № 291(23). – P. 1207-1211.

86. Pichlmeier, U. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate / U. Pichlmeier, K. Heuer // *Clinical and Experimental Rheumatology.* – 2014. - № 32(4). – P. 563-571.

87. Potential emerging treatment in vitiligo using Er : YAG in combination with 5FU and clobetasol / F. Mokhtari, A. Bostakian, Z. Shahmoradi [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology.* - 2017. – № 17(2) – P. 165-170.

88. PTPN22 is genetically associated with risk of generalized vitiligo, but CTLA4 is not / G. S. La Berge, D. C. Bennett, P. R. Fain [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2008. – № 128(7). – P. 1757–1762.

89. Randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo / H. A. Singh, M. S. Kumaran, A. Bains, D. Parsad // *Dermatology.* – 2015. - № 231(3). – P. 286–290.

90. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy / S. S. Yones, R. A. Palmer, T. M. Garibaldinos, J. L. M. Hawk // *Arch Dermatol.* – № 143(5). – P. 578–584.

91. Repigmentation of vitiligo during efalizumab / M. Wakkee, Y. J. Assen, H. B. Thio, M. Neumann // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2008. - № 59(2). – P. 57-58.

92. Roelandts, R. The history of phototherapy: Something new under the sun? / R. Roelandts // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – № 46(6). – P. 926-930.

93. Sellke, T. Calibration of p Values for Testing Precise Null Hypotheses/ T. Sellke, M. J. Bayarri, J. O. Berger // *The American Statistician.* - 2001. - № 55(1). - P. 62-71.

94. Silverberg, N. B. The Epidemiology of Vitiligo / N. B. Silverberg // *Curr Dermatol Rep.* – 2015. – № 4. – P. 36–43.

95. Similar short-term clinical response to high-dose versus low-dose methotrexate in monotherapy and combination therapy in patients with rheumatoid arthritis/ S. A.

- Bergstra, C. F. Allaart, R. van den Berg [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2017. - № 19(1). – P. 258.
96. Six-year follow-up of vitiligo patients successfully treated with autologous non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation/ S. Altalhab, M. I. Aljasser, S. V. Mulekar [et al.] // *Journal of the European academy of dermatology & venereology*. – 2019. – № 33(6). – P. 1172-1176.
97. Skin-depigmenting agent monobenzene induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptentation and melanosome autophagy / J. G. Van den Boorn, D. I. Picavet, P. F. Van Swieten [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2011. – № 131(6). – P. 1240-1251.
98. Speeckaert, R. Learning from success and failure: biologics for non-approved skin diseases / R. Speeckaert, J. Lambert, N. van Geel // *Front. Immunol*. – 2019. - № 10. - P. 1918.
99. Spritz, R. A. Genetics of Vitiligo / R. A. Spritz, G. H. L. Andersen // *Dermatologic Clinics*. – 2017. - № 35(2). – P. 245–255.
100. Studies on vitiligo. II. Familial aggregation and genetics / S. K. Das, P. P. Majumder, T. K. Majumdar [et al.] // *Genet Epidemiol*. – 1985. - № 2(3). – P. 255–262.
101. Study of the comparative expression of CXCL9, CXCL10 and IFN γ in vitiligo and alopecia areata patients / A. Maouia, L. Sormani, M. Youssef [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res*. - 2016. – № 30(2).
102. Stuttgart, G. Die Vitiligo in erbbiologischer Betrachtung / G. Stuttgart // *Z Haut Geschlechtskr*. – 1950. - № 9(11). – P. 451–457.
103. Successful Treatment with UVA 1 Laser of Non-Responder Vitiligo Patients / T. Lotti, G. Tchernev, U. Wollina [et al.] // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. – 2018. - № 6(1). – P. 43-45.
104. Suction blistering the lesional skin of vitiligo patients reveals useful biomarkers of disease activity / J. P. Strassner, M. Rashighi, A. M. Refat [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. - 2017. – № 76(5). – P. 847–855.e5.
105. Systemic CXCL10 is a predictive biomarker of vitiligo lesional skin infiltration, PUVA, NB-UVB and corticosteroid treatment response and outcome / M. El-

- Domyati, W. H. El-Din, A. F. Rezk [et al.] // Arch Dermatol Res. – 2022 - № 314(3). – P. 275-284.
106. Systemic therapies in vitiligo: a review / F. Sakeena, A. Tazeen, A.R. Maggi [et al.] // International Journal of Dermatology. - 2023. - № 62(30). – P. 279-289.
107. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo / M. K. Tembhre, V. K. Sharma, A. [et al.] // Clin Chim Acta. – 2013. - № 424. – P. 27–32.
108. Taïeb, A. Clinical practice. Vitiligo / A. Taïeb, M. Picardo // New England Journal of Medicine. – 2009. - № 360(2). – P. 160–169.
109. Talsania, N. Vitiligo is more than skin deep: a survey of members of the Vitiligo Society / N. Talsania, B. Lamb, A. Bewley // Clin Exp Dermatol. – 2010. - № 35(7) – P. 736–739.
110. Tavitova, A. Using methotrexate in the treatment of advanced vitiligo / A. Tavitova, Y. Valle, K. Lomonosov // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2022. – P. 1-3.
111. Teindel, H. Familia`re vitiligo / H. Teindel // Z Haut Geschlechtskr. - 1950. - № 9(11). – P. 457–462.
112. Thatte, S. S. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo / S. S. Thatte, U. S. Khopkar // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2014. - № 80(6). – P. 505–508.
113. The effect of epidermal levels of urocanic acid on 25-hydroxyvitamin D synthesis and inflammatory mediators upon narrowband UVB irradiation / L. Landeck, I. Jakasa, I. Dapic [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed. - 2016. – № 32(4). - P. 214–223.
114. The Efficacy of a Gain-Switched 311-nm Titanium: Sapphire Laser in the Treatment of Vitiligo: A Pilot Study of 14 Patients/ J. M. Bae, J. H. Lee, Y. S. Jung, G. M. Kim // JAMA dermatology. – 2017. - № 153(10). – P. 1055-1056.
115. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment/ D. Y. Lee, C. R. Kim, J. H. Park [et al.] // Int J Dermatol. – 2011. – № 50(8). – P. 925–927.

116. The patient's guide to psoriasis treatment. Part 1: UVB phototherapy/ R. K. Singh, K. M. Lee, M. V. Jose [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2016. – № 6(3). – P. 307–313.
117. The PTPN22-1858C>T (R620W) functional polymorphism is associated with generalized vitiligo in the Romanian population / G. S. Laberge, S. A. Birlea, P. R. Fain, R. A. Spritz // *Pigment Cell Melanoma*. – 2008. - № 21(2). – P. 206–208.
118. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo/ P. Y. Basak, A. K. Adiloglu, A. M. Ceyhan [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2009. – № 60(2). – P. 256–60.
119. The Role of IL-17 in Vitiligo: A Review / R. K. Singh, K. M. Lee, I. Vujkovic-Cvijin [et al.] // *Autoimmun Rev*. – 2016. – № 15(4). – P. 397–404.
120. The use of methotrexate in dermatology: a review / S. Shen, T. O'Brien, L. M. Yap [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2012. - № 53(1). – P. 1-18.
121. Toosi, S. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8 / S. Toosi, S. J. Orlow, P. Manga // *J Invest Dermatol*. – 2012. – № 132(11). – P. 2601-2609.
122. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo / A. Bertolotti, K. Boniface, B. Vergier [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2014. - № 27(3). – P. 398–407.
123. Update on the pathogenesis of vitiligo / Z. H. Marchioro, C. C. Silva de Castro, V. M. Fava [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2022. - № 97(4). - P. 478-490.
124. UVA1 Laser in the Treatment of Vitiligo/ G. Babino, A. Giunta, M. Esposito [et al.] // *Photomedicine and laser surgery*. – 2016. - № 34(5). – P. 200-204.
125. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo/ Y. Jin, S. A. Birlea, P. R. Fain [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – № 362(18). – P. 1686–1697.
126. Vitiligo in Children: A Better Understanding of the Disease / S. Gianfaldoni, G. Tchernev, U. Wollina [et al.] // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2018. - № 6(1). – P. 181-184.
127. Vitiligo/ M. Picardo, M. L. Dell'Anna, K. Ezzedine [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*.

– 2015. - № 1(1). – P. 15011.

128. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches/ G. Iannella, A. Greco, D. Didona [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2016. - № 15(4). – P. 335-343.

129. Vitiligo—Part 2—classification, histopathology and treatment/ A. R. Faria, R. G. Tarlé, G. Dellatorre [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2014. - № 89(5). – P. 784–790.

130. Wali, V. A panoramic study of dermoscopic patterns in vitiligo / V. Wali, M. Deepali, A. S. Hogade // *MedPulse – Int Med J.* – 2016. – № 3(4). – P. 436–439.

131. Wegrzyn, J. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis / J. Wegrzyn, P. Adeleine, P. Miossec // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – № 63(10). – P. 1232-1234.

132. Westerhof, W. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A / W. Westerhof, L. Nieuweboer-Krobotova // *Arch Dermatol.* – 1997. - № 133(12). – P. 1525-1528.

133. When should we use parenteral methotrexate? / H. Mainman, E. Mc Claren, C. Heycock [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – № 29. – P. 1093-1098.

134. Yang, T. T. Impact of Vitiligo on Life Quality of Patients: Assessment of Currently Available Tools / T. T. Yang, Ch. Lee, Ch. Lan // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. - № 19(22). – P. 14943.