

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



Давлетшина Алина Юрьевна

**Клинико-патогенетическое обоснование применения симвастатина в
комплексной терапии витилиго**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Ломоносов Константин Михайлович

Москва – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1.Эпидемиология и этиология витилиго.....	13
1.2.Современные представления о патогенезе витилиго	14
1.2.1.Нейронная теория: за и против	16
1.2.2.Теория аутоиммунитета.....	17
1.2.3.Теория окислительного стресса.....	19
1.3.Клинические маркеры активности витилиго	21
1.4.Классификация различных форм витилиго	22
1.5.Диагностика витилиго	23
1.5.1.Дерматоскопия витилиго.....	26
1.6.Современные подходы к терапии витилиго	27
1.6.1.Фототерапия.....	29
1.6.2.Применение ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (симвастатина)	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1.Характеристика групп обследованных пациентов, дизайн исследования	38
2.2.Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	40
2.3.Методы исследования.....	42
2.3.1.Дерматоскопия витилиго.....	42
2.3.2.Морфологические исследования крови	43
2.3.3.Методы исследования цитокинового профиля	43
2.3.4.Методы исследования оксидативного профиля.....	45
2.4.Методы лечения	47
2.4.1.Методика проведения УФБ-311 нм.....	48
2.4.2.Методика применения симвастатина – ингибитора ГМК-КоА-редуктазы ...	50
2.5.Оценка клинической эффективности.....	51
2.6.Статистическая обработка результатов исследования.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых групп пациентов....	55
3.2. Дерматоскопия витилиго.....	60
3.3. Сравнение групп до терапии.....	68
3.3.1. Сравнение групп 1 и 2 по неколичественным признакам.....	68
3.3.2. Сравнение контрольной группы с группами пациентов с витилиго до терапии по референсным значениям лабораторных показателей.....	74
3.3.3. Анализ показателей цитокинового и оксидативного профилей до терапии в исследуемых и контрольной группах по сравнению друг с другом	78
3.4. Сравнение групп после терапии	80
3.4.1. Сравнение контрольной группы с группами пациентов с витилиго после терапии по референсным значениям лабораторных показателей.....	80
3.4.2. Сравнение динамики уровней циркулирующих цитокинов и показателей оксидативного статуса до и после терапии в контрольной группе здоровых добровольцев и исследуемых группах.....	82
3.4.3. Анализ показателей цитокинового и оксидативного профилей после терапии в исследуемых и контрольной группах по сравнению друг с другом	89
3.5. Оценка клинических результатов лечения пациентов с витилиго.....	92
3.5.1. Оценка клинических результатов сразу после лечения в группах 1 и 2.....	92
3.5.2. Ближайшие результаты проводимой терапии.....	96
3.6. Анализ взаимосвязи холестерина с результатом терапии	97
3.7. Клинические примеры	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевание под названием «витилиго» относится к категории хронических приобретенных дерматозов. Патология имеет неизвестную этиологию. Характерные проявления: появление на разных участках человеческого тела лишенных пигмента пятен и обесцвеченных волосков, причина - сокращение или уменьшение меланоцитов вследствие происходящих в структуре тканей изменений. Всемирная организация здравоохранения приводит следующую статистику - от 1 до 2% всего населения планеты больны витилиго, при этом нет никакой половой или возрастной предрасположенности (Bergqvist C, Ezzedine K, 2020).

В современных реалиях человек стремится к улучшению своего внешнего вида для поддержания психосоциального статуса на необходимом уровне. Учитывая этот фактор, а также рост числа новых пациентов в мировом масштабе, можно уверенно заявить об актуальности данной проблемы. Влияние витилиго на личностную самооценку и принятие обществом сложно переоценить. Люди с данным дерматозом страдают от ухудшения качества их жизни и следствием этого становятся постоянные беспокойства, проблемы со сном, сексуальная дисфункция, депрессивные настроения. Увеличивается вероятность попыток суицида по причине нарастающего ощущения дискриминации (Ongenaе et al., 2006; Linthorst Нoman et al., 2009; Kussainova A et al, 2020). В связи с вышесказанным, появилась острая необходимость в разработке новых эффективных методов диагностики и лечения витилиго.

Степень разработанности темы

Дерматологи внимательно изучают витилиго еще по причине неясного происхождения и отсутствия четко определенных предпосылок для развития патологии (Boissy RE, Nordlund JJ., 2011). К наиболее распространенным и обоснованным причинам витилиго относятся теории нейрогенного, аутоиммунного, генетического, аутодеструктивного происхождения и теория следствия нарушений биохимического характера (оксидативный стресс).

Сегодня выявлено сильное влияние активных кислородных форм на кожные покровы и можно с уверенностью сказать - данное воздействие вызывает прогресс в развитии заболевания. При витилиго эпидермис и пораженные ткани при слабой антиоксидантной защите (снижение супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и др.) организма страдают от высоких доз перекиси водорода, результат такого контакта - сокращение меланоцитарной активности и необратимые изменения.

Многие современные исследователи изучают у пациентов с витилиго уровень содержания и метаболизм цитокинов. Прогрессирование болезни во многом связано с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) и синтезом интерферона-гамма (ИФН- γ) (Boniface K, 2018; Шарафутдинова Л.А., 2016). По мнению ряда ученых, у людей с витилиго сильно занижена концентрация цитокинов, отвечающих за противовоспалительные процессы. Речь идет об интерлейкинах ИЛ-4 и ИЛ-10. При их снижении происходит активация кератиноцитов, которая способствует производству провоспалительных цитокинов типа ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и хемокинов - причины хронических форм депигментации и воспалений (Yang L, et al. 2018; Richmond JM et al. 2017).

Лечение витилиго до сих пор является актуальной и клинически сложной задачей. И это несмотря на активный поиск учеными-исследователями высокоэффективных и патогенетически обоснованных терапевтических методик и средств. Все известные сегодня схемы имеют небольшой лечебный эффект. Поэтому крайне актуальна работа по созданию нового, обоснованного подхода к

терапии витилиго. Многочисленные исследования последних десятилетий подчеркивают важность статинов в терапии любых заболеваний аутоиммунной группы. Зарубежная медицинская литература содержит единичные описания о клиническом наблюдении терапии витилиго статинами (Vanderweil SG et al, 2017; Nguyen S et al, 2018). Симвастатин обладает широким диапазоном свойств, главное из которых - иммуномодулятор. Он оказывает стимулирующее воздействие на синтез ИЛ-10, который в процессе трансформации подавляет активность ФНО-а, ИЛ-6 и ИЛ-2. Данное воздействие предопределяет возможность использования препарата для стимулирования иммунитета пациентов и его модуляцию. Помимо всего прочего, симвастатин повышает активность супероксиддисмутазы и каталазы, что говорит о его высокой антиоксидантной способности (Yi X et al, 2019).

Анализ отечественной и зарубежной медицинской литературы позволяет сделать вывод: практика применения симвастатина и его клиническая эффективность при лечении пациентов с витилиго освящена слабо. Также не рассмотрены в должной степени комбинации применения этого препарата с другими существующими медикаментами и аппаратными методами у таких больных. Уникальность препарата изучена недостаточно, а именно не рассмотрены вопросы влияния самого симвастатина и его комбинирования с фототерапией УФБ-лучами 311 нм. Цель такого воздействия - коррекция оксидативного и цитокинового профиля пациентов. Перечисленные выше аргументы наглядно демонстрируют важность и актуальность затронутой проблемы и темы исследования.

Цель исследования

На основании изучения клинической эффективности, динамики цитокинового и оксидативного профилей разработать патогенетический терапевтический комплекс с применением симвастатина для больных витилиго.

Задачи исследования

1. Оптимизировать дерматоскопическую диагностику витилиго с разработкой паттерных оценок разных клинических стадий проявления заболевания с учетом анамнестических, клинических и лабораторных данных обследования пациентов.
2. Оценить клиническую эффективность и переносимость комбинированного метода терапии витилиго с использованием симвастатина и УФБ 311 нм в сравнении с монотерапией УФБ 311 нм.
3. Оценить динамику уровней лабораторных показателей цитокинового профиля (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а, ИФН-у) на фоне применения комбинированного метода терапии витилиго с использованием симвастатина и УФБ 311 нм.
4. Оценить динамику лабораторных показателей оксидативного профиля (маркеры повреждения: малоновый диальдегид, 8-оксо-дезоксигуанозин и показатели антиоксидантной системы – глутатион, супероксиддисмутаза) на фоне применения комбинированного метода терапии витилиго с использованием симвастатина и УФБ 311 нм.
5. Оценить ближайшие результаты примененного комбинированного метода терапии витилиго на основе симвастатина глубиной до 6 месяцев.

Научная новизна

1. Впервые предложен дерматоскопический метод диагностики витилиго с разработкой паттернов стадийности процесса и оценкой эффективности проводимой терапии.
2. Впервые в России для терапии больных витилиго предложено комбинированное применение симвастатина с УФБ-лучами 311 нм на основании проведенной сравнительной оценки клинической эффективности.
3. Впервые изучено и обосновано патогенетическое воздействие симвастатина на иммунный профиль больных витилиго, оценена динамика

уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а, ИФН-у) в процессе лечения симвастатином и УФБ-терапией 311 нм, показатели которых коррелировали с положительной кожной динамикой.

4. Впервые изучено и обосновано патогенетическое влияние комбинированной терапии симвастатина и УФБ-терапии 311 нм на оксидативный профиль (малоновый диальдегид, 8-оксо-дезоксигуанозин, глутатион, супероксиддисмутаза) у больных витилиго.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны программа исследования, ее дизайн. Также отмечено активное участие в исследовательском процессе с обследованием и лечением участников научного исследования - 81 пациента с диагнозом «витилиго». В результате данной исследовательской работы были освоены новые методы статистической обработки и анализа полученной информации. Диссертант лично сформулировал выводы и положения, а также ряд рекомендаций для вынесения на защиту.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод диагностики витилиго – дерматоскопия, который позволяет диагностировать заболевание и оценить стадию процесса.

2. Учитывая результаты лабораторных и клинических испытаний, а также динамику оксидантно-цитокинового статуса, разработан для внедрения в практику терапии больных витилиго патогенетически обоснованный новый метод. Он предлагает сочетать в лечебной схеме симвастатин и УФБ-облучение 311 нм. Выраженный терапевтический эффект зарегистрирован у 82% больных при применении данной схемы;

3. Исследование показало, что в сравнении с моно-терапией УФБ-311 нм комбинированная методика с добавлением симвастатина показывает более выраженные клинические результаты. Это позволяет снижать дозировку и длительность фототерапии.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Для проведения исследования были применены следующие методы: клинико-анамнестический, инструментальные, лабораторные, физиотерапевтический, методы статистической обработки результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанные дерматоскопические паттерны являются диагностичными в отношении клинических стадий витилиго и оценки эффективности терапии.

2. Применение симвастатина в комплексе с УФБ 311 нм является клинически эффективным и безопасным методом лечения витилиго, в том числе «проблемных локализаций».

3. Разработанная комбинация облучения УФБ 311 нм и симвастатина благодаря системному иммунокорректирующему воздействию на организм пациента предопределяет нормализацию содержания циркулирующих цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-6, ИФН-у и ИЛ10. Данный факт свидетельствует о присутствии патогенетического механизма в предлагаемой схеме лечения.

4. УФБ 311нм терапия в комбинации с симвастатином нормализует антиоксидантный статус (повышает уровни глутатиона и СОД), снижает показатели маркеров повреждения (малоновый диальдегид и 8-оксо-дезоксигуанозин), что обеспечивает высокую клиническую эффективность этого

метода, в том числе в ближайшие сроки наблюдения (6 месяцев) за больными витилиго.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология. Соответствует областям исследования согласно пункту пункту 4 – диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП; пункту 5 – совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи, ИППП с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов группы исследования, наличием группы контроля, современными методами, применением адекватных методов статистической обработки данных. Результаты исследования научно обоснованы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- XXXVI научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения» (г.Москва, 24-25 января 2019 г.);
- XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы биомедицины-2020» (г.Санкт-Петербург, 23-25 апреля 2020 г.);

- VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г.Рязань, 8 октября 2020 г.);

- Научно-практической конференции «Проблемы и инновации в практике врача дерматовенеролога» (г.Москва, 18 ноября 2020 г.);

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол №4 от 25 октября 2022 года.

Внедрение результатов в практику

Результаты выполненных исследований приняты на вооружение специалистами, работающими в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (Университетская клиническая больница №2) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Также полученные вследствие проведения исследовательских работ данные внедрены в учебную программу кафедры. Студенты кафедры кожных и венерических болезней получают информацию в рамках проводимых семинаров и теоретических лекций.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 1 статья – иные публикации по

теме диссертации, 1 патент, 4 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Изложенная на 141 машинописных страницах диссертация включает в себя введение, обзор литературных данных, описательную часть по материалам и методам исследования, результаты собственных практических исследований, заключение с выводами и рекомендациями. В список литературы включено 182 источника, 27 из которых - труды отечественных авторов и 155 - издания зарубежных ученых. В работе содержится 39 таблиц, 32 рисунка.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Витилиго – распространенное хроническое приобретенное заболевание кожи с депигментацией, вызывающее потерю меланоцитов в коже и слизистых оболочках. Сообщаемый уровень распространенности составляет от 1% до 2% населения для обоих полов и всех рас. Витилиго является одним из самых известных аутоиммунных заболеваний, и депигментация может развиваться у больных на протяжении всей жизни, особенно в случае генерализованного витилиго. Витилиго оказывает серьезное влияние на самооценку и социальную жизнь, а качество жизни у пациентов с этим заболеванием сильно ухудшается (Bae JM, Jung HM, Hong BY, 2017).

1.1. Эпидемиология и этиология витилиго

Согласно данным, опубликованным с 1964 по 2017 год (Krüger C, 2012; Sehgal VN and Srivastava G, 2007, Martis J et al, 2002, Cesar Silva de Castro C and Miot HA, 2018; Zhang Y, 2016, Benzekri L, Hmamouchi et al 2015) болезнь не зависит от конкретной популяции, однако у темнокожих людей пятна более заметны. Основным симптомом болезни – это появление на участках кожи пятен, имеющих молочно-белый цвет и четко очерченные границы. Витилиго в равной степени встречается и у мужчин, и у женщин (Martis J, 2002). Странами с высокой распространенностью витилиго являются Индия (8,8%), Мексика (2,6–4%) и Япония ($\geq 1.68\%$). Витилиго может развиваться как у молодых, так и пожилых людей. Средний возраст начала заболевания в Китае - 37,6 лет (диапазон, 5-79 лет) (Wang X et al, 2013), средний возраст проявления витилиго в Пакистане составлял 27 лет (диапазон от 5,5 месяцев до 82 лет) (Habib A and Raza N, 2012), в

Мексике - 26,4 года (от 7 месяцев до 74 лет) (Salinas-Santander M et al, 2014). Тем не менее, пик заболеваемости приходится на детский и молодой возраст в интервале от 10 до 30 лет (Yaghoobi R et al, 2011).

Данная болезнь является источником психологического стресса, который значительно влияет на качество жизни. Современные отечественные и зарубежные ученые в сфере медицины склоняются к явно выраженной принадлежности витилиго к патологии, вызванной комплексным воздействием на организм экзогенных и эндогенных факторов, самые распространенные из которых - это окислительно-восстановительные, нейроэндокринные, иммунные, микроциркуляторные (Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А., 2016, Grimes PE., 2004). Очень сильно влияет на развитие и течение болезни нервное напряжение и стрессовые состояния. Иные негативные факторы, усугубляющие клиническую картину: превышение дозировки УФ-облучения, авитаминоз, ферментопатии, травмы, патологии ЖКТ, контактирование с химически агрессивными веществами, гормональный дисбаланс (Komen L, da Graca V, Wolkerstorfer A, et al., 2015).

1.2. Современные представления о патогенезе витилиго

Витилиго характеризуется отсутствием пигмента в коже вследствие потери меланоцитов (Ezzedine K, Eleftheriadou V, 2015; Gauthier Y, Cario Andre M, 2003). Меланоциты обнаружены в нескольких тканях кожи, волосяных фолликулах, глазах, внутреннем ухе, костях, сердце и мозге (D'Mello SA, Finlay GJ, 2016). Меланоциты находятся в базальном слое эпидермиса и вместе с окружающими кератиноцитами образуют эпидермальную единицу, основной функцией которой является производство и распределение меланина посредством сложного процесса, называемого меланогенезом (Chanco Turner ML, Lerner AB., 1965; Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N, 2011). Меланин представляет собой

пигмент двух форм: эумеланин (коричневый/черный или черный) и феомеланин (красный/желтый). Он обладает светопоглощающими свойствами, которые обеспечивают фотозащиту (Costin GE, Hearing VJ., 2007; Hara M, et al. 1996; Ohbayashi N, Fukuda M, 2020). Меланогенез определяется генетически, но на него влияют несколько внутренних и внешних факторов (Videira IF, Moura DF, Magina S., 2013; Тальникова Е.Е., 2018). Внутренние факторы высвобождаются окружающими клетками, включая кератиноциты, фибробласты, воспалительные, нервные и эндокринные клетки (Slominski A., 2003; Slominski A, Zmijewski MA, Pawelek J., 2012). К внешним факторам относятся ультрафиолетовое излучение и лекарства. Среди индукторов и положительных регуляторов меланогенеза — L-тирозин и L-ДОФА (предшественники пигмента), ультрафиолетовое излучение и рецептор меланокортина-1 (MC1R). Последний считается наиболее важным регулятором.

Патогенез витилиго сложен и включает взаимодействие множества факторов. Нарушение процессов регенерации и пролиферации меланоцитов свидетельствует о наличии дефектов в этих клетках (Dell'anna M.L., Picardo M., 2006; Picardo M et al., 2015). Лернер и др. (Lerner AB., 1959) еще в 1950-х годах впервые предложили нейронную теорию, а затем появились такие теории как модель активных форм кислорода (АФК), аутоиммунная гипотеза, аутодеструктивная гипотеза, гипотеза меланоцитотравмы, генетическая теория (Spritz RA., 2012), гипотеза о дефиците цинк- α 2-гликопротеина, вирусная теория, интегрированная теория (теория конверсии). У некоторых теорий есть веские доказательства, подтверждающие их, в то время как другие относительно не подтверждаются, но продолжают обсуждаться. Ниже мы изложим некоторые гипотезы и доказательства, предлагаемые в их поддержку.

1.2.1. Нейронная теория: за и против

Гипотеза о том, что иннервация влияет на депигментацию, часто называемая «нейронной гипотезой», в основном основана на нескольких в значительной степени неподтвержденных наблюдениях:

1. Сегментарное витилиго является односторонним и поэтому ошибочно обозначено как дерматомное; однако заболевание редко ограничивается одним дерматомом и часто пересекает множество дерматомов (Speeckaert R et al 2013; Van Geel N et al, 2011; Zaima H, Koga M 2002; Scholtz JR 1951).

2. Лернер предположил, что витилиго вызывается увеличением нейропептидов, выделяемых нейронами, и что это снижает выработку меланина меланоцитами (Lerner AB et al, 1959). Также сообщалось о повышенном содержании катехоламинов в моче пациентов с витилиго, что позволяет предположить, что это происходит из-за дисфункциональных нейронов (Basnet B et al, 2018, Al'abadie MSK et al, 1994). Однако другие оспаривают эти результаты и отмечают, что катехоламины также продуцируются меланоцитами (Eisenhofer G et al, 2003; Orecchia G et al 1994). Таким образом, эти исследования не вовлекают нейроны в патогенез заболевания.

3. Имеются сообщения о случаях, когда витилиго преимущественно поражало конечности, которые были травматически денервированы, но верно и обратное, что денервированные конечности были репигментированы или полностью избавлены от витилиго (Lerner AB et al, 1959; Nellhaus G., 1970; Tremiteira S., 1927). В большинстве случаев денервация не влияет на витилиго. Таким образом, эти противоречивые сообщения о случаях являются скорее случайными наблюдениями, чем фактическими указаниями на патогенез заболевания.

4. Стресс или травма усугубляют витилиго (Lerner AB et al, 1959). Часто считается, что это связано с нейрогуморальными механизмами, однако в

настоящее время нет доказательств, подтверждающих участие нейронов. Многие аутоиммунные состояния усугубляются стрессом, и это наблюдение не повлияло на нейроны в их патогенезе.

5. Исследования на животных показывают нейронный контроль пигментации, особенно у рыб (Gopinathan T. 1965; Kawauchi T et al, 2006). Однако у млекопитающих, особенно у человека, свидетельств этого нет (Ortonne J-P, 1983).

Таким образом, требуются дальнейшие исследования, пока не появятся веские доказательства в поддержку нейронной теории.

1.2.2. Теория аутоиммунитета

Теория аутоиммунитета предполагает, что самореактивные иммунные клетки атакуют меланоциты, что вызывает их гибель в коже, а это в свою очередь приводит к депигментации. Это была одна из самых ранних теорий, поскольку в первоначальных тематических исследованиях отмечалось совпадение начала витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями, таким образом, ассоциируясь с аутоиммунитетом. В конце 1970-х годов исследование показало наличие аутоантител против меланоцитов только у пациентов с витилиго, в отличие от здоровых людей, с использованием тестов иммунофлуоресценции фиксации комплемента (Hertz KS et al, 1977). Это подтвердило представление о том, что аутоиммунитет играет функциональную роль в заболевании, поскольку указывает на активацию адаптивного иммунитета, особенно против меланоцитов. Более поздние исследования показали, что аутоантитела могут приводить к разрушению меланоцитов *in vivo* путем пересадки кожи человека на мышей и последующего введения очищенных антител IgG от пациентов с витилиго (Gilhar A et al, 1995). Это привело к уменьшению количества меланоцитов в трансплантатах у мышей, которым вводили IgG пациента с витилиго. Позже было

установлено, что аутоантитела, вероятно, не являются основными причинами заболевания, поскольку уровни аутоантител не коррелируют с тяжестью заболевания у пациентов с витилиго, аутоантитела равномерно распределены по всему телу, а не концентрируются в очагах поражения (Kroon MW et al, 2013). Хотя аутоантитела указывают на аутоиммунный ответ против меланоцитов при витилиго, стало очевидно, что повреждение меланоцитов происходит по другому механизму. Ранние иммуногистохимические исследования отметили уменьшение количества меланоцитов в пораженной коже и присутствие иммунных клеток в верхней части дермы и эпидермиса (Gopinathan T. 1965; le Poole IC et al., 1993; Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М., 2015). Затем было сообщено, что CD8 + Т-клетки проникают в кожу и располагаются в непосредственной близости от умирающих меланоцитов (van den Wijngaard R, 2000; Badri AMTA et al., 1993).

Меланоциты во время витилиго кажутся аномальными на исходном уровне, вырабатывая белки теплового шока, помогающие управлять клеточным стрессом, которые активируют развернутый белковый стрессовый ответ. Эти аномалии могут приводить к высвобождению ассоциированных с повреждениями молекулярных паттернов (DAMP), которые передают сигнал через рецепторы распознавания паттернов (PRR), такие как TLR2, TLR4 и инфламмосомы NLRP (Chen GY et al., 2010). Химические вещества, вызывающие витилиго, такие как фенолы, инициируют ответ развернутого белка (UPR) в меланоцитах, что приводит к выработке ИЛ-6 и ИЛ-8 (Toosi S et al., 2012; Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И., 2012), двух цитокинов, которые способствуют привлечению иммунных клеток. Дополнительные исследования сообщают об инфильтрации пораженной кожи витилиго клетками врожденного иммунитета, включая воспалительные дендритные клетки, макрофаги и клетки естественных киллеров (NK) (Mosenson JA et al., 2013; Yu R et al., 2012). Yu et al. сообщили об увеличении количества NK-клеток в коже, не пораженной витилиго, что предполагает их роль в возникновении заболевания. Эти исследования предполагают, что меланоциты могут инициировать врожденный иммунный ответ за счет привлечения клеток врожденного иммунитета из воспалительных

сигналов и высвобождения DAMP, которые способны передавать сигналы через рецепторы распознавания патогенов (PRR) на этих клетках. Дополнительные исследования будут важны для дальнейшей поддержки этих наблюдений и улучшения нашего понимания того, как врожденная иммунная система связывает стресс меланоцитов и адаптивный аутоиммунитет при витилиго.

1.2.3. Теория окислительного стресса

Повреждение меланоцитов и гипопигментация связаны с индукцией окислительного процесса. Самая высокая концентрация свободных радикалов и снижение антиоксидантной способности организма связаны с повреждением меланоцитов и возникновением витилиго (Лысенко В.И., Корсунская И.М, 2012). Кроме того, уровень перекиси водорода (H_2O_2) повышен у пациентов с витилиго из-за повреждения, вызванного окислительным стрессом (Schallreuter KU et al., 2001; Кубанова А.А., 2014). Кроме того, исследование Haznesi et al. показало, что синтаза оксида азота (NOS) и никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза повышены при витилиго (Haznesi et al., 2005). Точно так же высокие уровни катехоламинов связаны с повреждением меланоцитов из-за активации моноаминоксидазы А, активации симпатической нервной системы и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Glassman SJ., 2011). Снижение выработки меланина также вызвано высокими уровнями 6-тетрагидробиоптерина, который ингибирует фенилаланингидроксилазу, что приводит к снижению L-тирозина, а затем к биосинтезу меланина (Hasse S et al., 2004; Глиш М.М., Поповская Е.Б., Кузнецова Т.Г., 2018).

Доказательствами окислительного стресса при витилиго являются дисфункция митохондрий из-за высокореактивных форм кислорода, истощение эндогенной антиоксидантной способности и низкие уровни эпидермального

тетрагидробиоптерина (Pande S., 2017). Источник окислительного стресса при витилиго может быть эндогенным или экзогенным. Эндогенные стрессы возникают из-за меланогенеза и митохондриальных дисфункций. Экзогенные стрессоры возникают из-за воздействия в окружающей среде монобензона, цитотоксических агентов, УФ-излучения и фенолов, а также других факторов, таких как тяжелая инфекция, гормоны и вакцинации (Barygina V et al., 2015). Высокое содержание АФК также приводит к ингибированию тирозиназы; вторичные субстраты, которые образуются из-за связывания H_2O_2 с дигидроксифенилаланином, также ингибируют тирозиназу (Li S et al., 2015). Длительное накопление свободных радикалов, вызванных окислительным стрессом, вызывает перекисное окисление белков и липидов в эпидермальных клетках, а также повреждение ДНК (Рисунок 1). Кроме того, ингибирование тиоредоксинредуктазы и высокий уровень внеклеточного Ca^{+2} способствуют индукции эпидермального окислительного стресса (Al-kuraishy NM et al., 2017). Было показано, что системный окислительный стресс связан с индукцией витилиго, так как истощение антиоксидантного потенциала организма и восстановление псевдохолинэстеразы снижаются за счет свободных радикалов и высокого содержания H_2O_2 (Wu Q et al., 2018). Кроме того, усиление окислительного стресса в меланоцитах приводит к индукции аномального апоптоза и появлению новых aberrантных белков, которые действуют как аутоантигены, приводящие к аутоиммунитету (Shi Q et al., 2016; Батпенова Г.Р., Аймолдина А.А., Котлярова Т.В., 2014). Более того, АФК активирует ФНО- α и другие провоспалительные цитокины, такие как TGF - β и ИЛ-2, которые играют роль в ингибировании меланогенеза и стимулируют экспрессию антиапоптотических белков (Xie H et al., 2016). В последнее время внутренний дефект меланоцитов может быть исходным фактором в патогенезе витилиго. Оксидативный стресс в меланоцитах приводит к индукции местных воспалительных реакций и врожденного иммунного ответа, которые вместе вызывают специфический иммунный ответ меланоцитов и развитие витилиго у генетически предрасположенных субъектов (Picardo M et al., 2019).

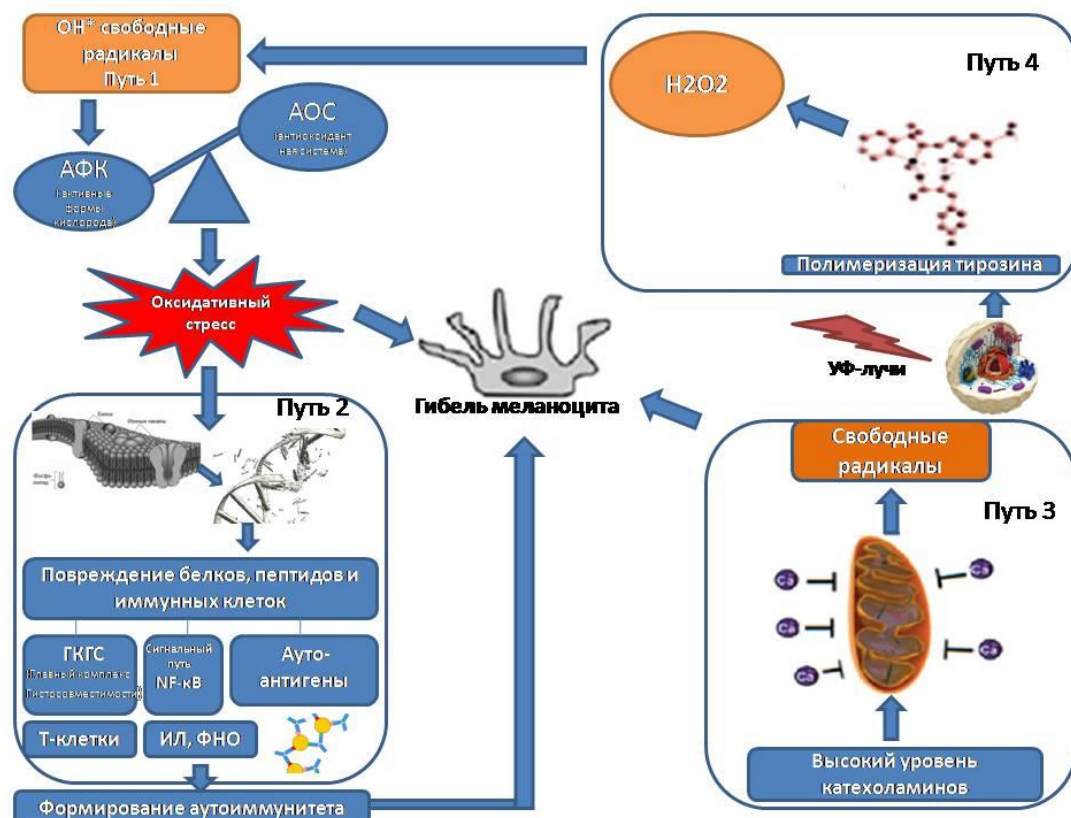


Рисунок 1 – Окислительный стресс при витилиго

1.3. Клинические маркеры активности витилиго

Клиническая картина витилиго у специалистов дерматовенерологического профиля и врачей других специальностей обычно не вызывает затруднений. В зависимости от активности процесса витилиго подразделяется на прогрессирующее (или активное, или нестабильное) и стабильное. Прогрессирующее витилиго – это появление новых пятен или увеличение в размере старых за последние 6 месяцев. Соответственно, стабильное витилиго – отсутствие появления новых пятен и их роста за полгода.

К маркерам активности процесса можем отнести: феномен Кебнера, трихромные поражения, воспалительные поражения и депигментация в виде конфетти (Таблица 1).

Таблица 1 – Маркеры активности витилиго

Маркеры активности витилиго	Описание
Феномен Кебнера	Появление новых пятен в местах травматизации кожи или трения.
Трихромные поражения	Плавный переход пигментированной здоровой кожи в непосредственной близости к депигментированной. Выделяют 3 зоны: нормально пигментированная зона, зона гипопигментации (разреженной пигментации) и зона депигментации (отсутствие пигмента). Обычно данный маркер указывает на быстрое прогрессирование заболевания.
Воспалительные поражения кожи	Обычно это редкое проявление, характеризующееся эритемой, шелушением и зудом в пределах гипопигментации или в зоне депигментации. Данное явление подтверждается гистологической картиной воспаления – дерматит, состоящий из Т-клеток (Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK., 1996).
Конфетти-подобная депигментация	Представляет собой наличие на коже конфетти-подобных пятен у пациентов, сообщивших о недавнем быстро прогрессирующем витилиго. Пятна, похожие на конфетти, представлены многочисленными от 1 до 5 мм точечными депигментированными группами, расположенными обычно на границах существующих поражений. Была недавно описана как маркер быстро прогрессирующего витилиго. (Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoḥa U, et al., 2015).

1.4. Классификация различных форм витилиго

Клиническая картина витилиго представлена различными формами, описанными на Рисунке 2. Она подразделяется в зависимости от проявления на коже на сегментарное, несегментарное и неклассифицированное (Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., 2018). При сегментарном витилиго затронут отдельный

сегмент. При несегментарном и самом распространенном выделяются различные виды в зависимости от локализации и площади поражения.



Рисунок 2 – Классификация витилиго

1.5. Диагностика витилиго

Диагноз витилиго ставится на основе жалоб пациента, сбора анамнеза и осмотра. Для детальной диагностики, а также дифференциальной диагностики и определения стадии заболевания, на помощь приходят инструментальные методы диагностики, такие как лампа Вуда, конфокальный микроскоп, биопсия, дерматоскопия.

В 1903 году была изобретена лампа, которая стала называться именем изобретателя Р.У.Вуда. Она излучает УФ излучение с определённой длиной волны (320-400 нм). Это приспособление прочно вошло в повседневную практику

врачей-дерматовенерологов для диагностики заболеваний и состояний кожи. Лампа Вуда может обнаруживать пигментированные или депигментированные участки кожи, а также флуоресценцию (Wood RW, 1919). Кожа содержит множество флуоресцентных соединений, таких как коллаген, эластин, коферменты и многие другие, которые реагируют особенно на свет UVA. При витилиго диагноз подтверждается ярким синевато-белым свечением. Происходит это потому, что при витилиго содержание меланина в эпидермисе значительно уменьшено или вовсе отсутствует. При этом мы визуализируем так называемое оптическое окно. В этом окне под действием ультрафиолета наблюдаем флюоресценцию дермального коллагена (Рисунок 3 А,Б). Это и есть яркие белые или голубовато-белые пятна, обычно с четкими контурами. Кроме того, данный метод диагностики позволяет отличить витилиго от анемического невуса, отрубевидного лишая и белого лишая.



Рисунок 3 – Очаги витилиго: А – в УФ-свете – яркое белое свечение депигментированных пятен; Б – при естественном освещении

Конфокальная микроскопия. Конфокальная микроскопия (КМ) *in vivo*- это неинвазивный аппарат для получения изображений в режиме реального времени с почти гистологическим разрешением. Применение этой технологии для визуализации кожи в последнее десятилетие стало большим достижением в дерматологии. Поскольку меланин является самым сильным эндогенным контрастом в коже человека, пигментные расстройства, вызванные изменением количеством меланина в коже, могут быть наиболее подходящими кандидатами для исследования. Активная стадия витилиго при КМ представлена потерей меланина в пораженной коже, исчезновением или потерей целостности ярких кожных папиллярных колец, обычно наблюдаемых на уровне дермо-эпидермального соединения, нечеткой границей между поврежденной и нормальной кожей, и высоко рефрактивной воспалительной клеточной инфильтрацией в папиллярной дерме на краю части поражений пациента. Стабильная стадия витилиго представлена полной потерей меланина в коже поражения, четкой границей кожно-нормального поражения и отсутствием инфильтрации воспалительных клеток на краю поражения витилиго. Воспалительные клетки с высокой рефракционной способностью, наблюдаемые в папиллярной дерме на краю повреждения витилиго, могут быть хорошим маркером для оценки стабильности (Lai LG, 2011). Конфокальная микроскопия является новым инструментом визуализации в дерматологии. Способность неинвазивно исследовать пораженную кожу делает ее идеальной для оценки стадии витилиго и общей реакции на терапию.

Однако, данный метод диагностики не всегда экономически и территориально доступен для пациентов. Необходимо также дополнительное обучение врачей-дерматовенерологов для работы на сложном оборудовании.

1.5.1. Дерматоскопия витилиго

В настоящее время все большее применение в дерматологии находит дерматоскопия кожных заболеваний (Gilje O, 1958, Ianoși SL, 2019, Vos MHE 2018). Так, дерматоскопические паттерны наблюдаются при многих общих дерматозах. Широкое использование получила в диагностике меланоцитарных образований кожи, таких как меланома (Zalaudek I et al, 2020, Mazzilli S et al, 2020). Также, имеются отдельные публикации о дерматоскопических особенностях паразитарных и вирусных дерматозах (Sven Neynaber and Hans Wolff 2008, Cestari TF, 2005, Piccolo V. 2019, Cardoso AEC 2020), псориаза (Golińska 2019, Jha AK 2018), красного плоского лишая (Nwako-Mohamadi MK 2019, García-García B 2019, Feng H 2018), саркомы Капоши (Behera B 2017), розацеа и себорейного дерматита (Sgouros D et al, 2019, Gülseren D, Hofmann-Wellenhof R, 2019). Знание об особенностях дерматоскопии при витилиго может стать дополнительным и достаточно важным аргументом дифференцированной диагностики дерматозов, особенно в сомнительных клинических случаях.

Врачи-дерматовенерологи диагностируют витилиго зачастую по ярко выраженной внешней симптоматике. Но не всегда клиническая картина очевидна, связано это с разной интенсивностью развития патологии. Постановка правильного диагноза важна для назначения лечения, в особенности инвазивных практик вроде медицинского камуфляжа или пересадки меланоцитов. Сегодня отсутствуют объективные и доступные диагностические методы определения витилиго. Высокая стоимость конфокальной микроскопии не всем пациентам доступна, взять биопсию пораженной ткани не всегда возможно. Поэтому врач в первую очередь ориентируется на результаты визуального осмотра и информацию, полученную после вспомогательного обследования кожи специальным дерматологическим оборудованием (например, лампой Вуда) (Давлетшина А.Ю, Ломоносов К.М., 2020).

В зарубежной литературе представлены лишь единичные публикации по дерматоскопии витилиго (Thatte SS, Khopkar US, 2014), нет еще четких акцентов, дерматоскопических паттернов, терминов в описании витилиго. Поэтому целью нашей работы послужило выявление основных дерматоскопических паттернов, с помощью которых можно диагностировать витилиго и оценить активность процесса.

1.6. Современные подходы к терапии витилиго

Витилиго и другие изменения цвета кожи были известны тысячи лет назад. Ученые и пациенты отчаянно искали методы лечения, но лишь с частичным успехом. Последние достижения науки и отдельные наблюдения позволяют предположить, что витилиго вскоре может быть излечено (Nordlund JJ., 2017; Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М., 2019). Ниже рассмотрим наиболее эффективные препараты для терапии витилиго.

Топические глюкокортикостероидные средства.

Основным терапевтическим эффектом кортикостероидов при витилиго является модуляция и подавление воспаления (Taieb A, et al. 2013). Местные кортикостероиды (ТКС), сильнодействующие (бетаметазона валерат) или очень сильнодействующие (клобетазола пропионат, флутиказон метилпреднизолона ацепонат, мометазона фууроат и др.) считаются терапией первой линии при витилиго (Gawkrodger DJ et al, 2008; Njoo MD et al, 1998, Taieb A, Alomar A, Böhm M., et al, 2013). Отмечено, что области, подверженные воздействию солнца, лучше реагируют на лечение. ТКС высокой потенции рекомендуются для лечения небольших участков тела; в областях, более чувствительных к ТКС, а именно на лице, шее, гениталиях или межтригинозных зонах, где абсорбция может быть выше и может проявляться больше побочных эффектов, предпочтительны топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) или стероиды с более низкой

активностью (Faria AR et al, 2014; Rodrigues M et al, 2017; Юсупова Л.А., и др., 2014). Рекомендуется ежедневное применение ТКС на срок до 3 месяцев. После этого можно использовать прерывистый режим на срок до 6 месяцев, и, если через 3-4 месяца не наблюдается никакого эффекта, применение следует прекратить (Bleuel R, Eberlein B. 2018). В мета-анализе Njoo и коллеги (Njoo MD et al, 1999) сообщили об эффективности ТКС при локализованном витилиго, измеренной как процент достижения $\geq 75\%$ репигментации, что было сопоставимо с сильными (56%) и очень сильными (55%) ТКС. Для увеличения вероятности терапевтического ответа при использовании ТКС в качестве монотерапии могут быть предпочтительны очень сильнодействующие ТКС (Passeron T., 2017).

Топические ингибиторы кальциневрина.

Ингибиторы кальциневрина являются иммуномодуляторами и нестандартным средством для лечения витилиго (Lotti T et al 2020; Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М., 2014). Они функционируют путем ингибирования кальциневрина, провоспалительного белка в лимфоцитах и дендритных клетках, который индуцирует транскрипцию интерлейкина ИЛ-2 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Его ингибирование снижает образование цитокинов и вызывает пролиферацию меланоцитов и меланобластов (Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V, 2011). Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), такие как такролимус (0,03 или 0,1%) и пимекролимус (1%), рекомендуются для области головы и шеи, поскольку они имеют меньше побочных эффектов, в основном отсутствие риска атрофии. ТИК можно применять два раза в день в течение как минимум 6 месяцев. При появлении положительного эффекта лечение может быть продлено в зависимости от результатов (Taieb A et al, 2013).

1.6.1. Фототерапия

Фототерапия была основой лечения витилиго на протяжении десятилетий. Поскольку фототерапия ПУВА была впервые применена для лечения витилиго в 1948 году, она получила широкое распространение в качестве многообещающего терапевтического метода (Кубанов А.А. и соавт., 2017; Олисова О.Ю. и соавт., 2017). Хотя ПУВА-фототерапия эффективна, однако она имеет несколько ограничений, включая фототоксические эффекты, тошноту и потенциальный риск рака кожи. Более того, ПУВА-фототерапия не может применяться к детям или беременным женщинам из-за системного применения псоралена. Поскольку впервые было сообщено об эффективности фототерапии УФБ для лечения витилиго в 1997 году, постепенно она заняла место ПУВА-фототерапии (Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., 2017). Отсутствие фотосенсибилизатора, более низкая кумулятивная доза и меньшее количество побочных эффектов считаются основными преимуществами УФБ по сравнению с ПУВА, а потому фототерапия УФБ даже продемонстрировала превосходную эффективность по сравнению с ПУВА. Узкополосная УФБ-фототерапия также связана с такими побочными эффектами, как эритема, зуд, легкое жжение или боль, которые хорошо переносятся и в большинстве случаев спонтанно исчезают через несколько часов после лечения. Таким образом, фототерапия УФБ в настоящее время считается критерием стандартной терапии генерализованного витилиго, тогда как фототерапия ПУВА по-прежнему рассматривается в особых условиях, таких как случаи распространения витилиго с более глубоким проникновением УФ-А.

Ультрафиолетовое излучение, УФБ (длина волны 280-320 нм), оказывает несколько системных эффектов, таких как активация центральной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, активация проопиомеланокортинового пути в дугообразное ядро гипоталамуса, иммуносупрессорное и опиоидогенное действие (Slominski AT et al, 2018; Skobowiat C, Postlethwaite AE, Slominski AT., 2017;

Skobowiat C, Slominski AT., 2015; Кривоконева А.И., 2018). Эти эффекты связаны с активацией локальных нейроэндокринных систем. Механизм действия фототерапии УФБ (длина волны 311 нм) при витилиго заключается в иммуносупрессии, индукции дифференцировки меланоцитов, выработке меланина и миграции меланоцитов из кожи вокруг поражений (Wu CS, et al., 2004; Адаскевич и др., 2015). УФБ 311нм для всего тела рекомендуется при распространенном витилиго > 15-20% площади поверхности тела и при быстро прогрессирующем витилиго (Taieb A et al, 2013). Что касается фототерапии с помощью УФБ 311 нм, рабочая группа по витилиго (Mohammad TF et al, 2017) рекомендует три сеанса каждую неделю в качестве оптимальной частоты введения. Независимо от фототипа пациента начальная доза составляет 200 мДж/см². После сеанса фототерапии желательна розовая эритема, сохраняющаяся менее 24 часов; если этого не происходит, дозу можно увеличивать на 10-20% каждый сеанс до тех пор, пока не будет достигнута розовая эритема. Ту же дозу принимают до исчезновения эритемы, затем дозу снова увеличивают. Ответ на лечение следует оценивать после 18-36 сеансов, а из-за наличия пациентов с медленным ответом перед прекращением терапии рекомендуется провести не менее 72 сеансов.

Реакция на монотерапию фототерапией УФБ 311 нм оценивалась в систематическом обзоре и метаанализе Вае et al (Вае JM et al, 2017), где репигментация $\geq 25\%$ была достигнута у 62,1% пациентов через 3 месяца, у 74,2% пациентов через 6 месяцев и 75% пациентов через 12 мес. Кроме того, репигментация $>75\%$ наблюдалась у 13, 19,2 и 35,7% пациентов через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. По данным статьи, наилучший ответ наблюдался на лице и шее, затем на туловище, конечностях и, наконец, на руках и ногах.

В метаанализе, проведенном Lee et al (Lee JH et al, 2019), комбинация УФБ 311 нм или эксимерного лазера с ТИК продемонстрировала умеренный ответ (репигментация $\geq 25\%$) у 89,5% пациентов, умеренный ответ ($\geq 50\%$ репигментации) у 72,9% пациентов и выраженный ответ ($\geq 75\%$ репигментации) у 47,5% пациентов. Авторы предполагают, что эта комбинация имеет

синергетический эффект. В другом мета-анализе, проведенном (Li et al, 2017), изучалось преимущество УФБ 311нм в сочетании с местным аналогом витамина Д3 или УФБ 311нм в сочетании с ТИК по сравнению с монотерапией УФБ 311 нм, при этом не наблюдалось значительного превосходящего эффекта при комбинированном применении. Однако этот метаанализ показал, что сочетание ТИК и УФБ 311нм может улучшить клинический ответ на лице и шее. Комбинация УФБ 311 нм с системной терапией включает исследование Tovar-Garza et al (Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Nynan LS, 2019), в котором оценивалась эффективность перорального мини-пульса дексаметазона 4 мг в течение 2 дней подряд еженедельно с УФБ 311нм терапией и местным клобетазолом по сравнению с УФБ 311 нм и местным клобетазолом. В общей сложности 92% пациентов достигли остановки болезни с помощью дексаметазона, УФБ 311нм терапия и клобетазола по сравнению с 53% пациентов с УФБ 311 нм и клобетазолом. В метаанализе Phan K и коллектива авторов (Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M., 2020) изучали эффективность ингибиторов янус-киназы, используемых при фототерапии УФБ; сообщалось об улучшении эффективности при комбинации обоих методов лечения. Хороший ответ наблюдался у 11,1% пациентов, получавших только ингибитор янус-киназы, по сравнению с 88,9% пациентов, получавших одновременную фототерапию. Khemis и коллеги (Khemis A et al, 2020) оценивали эффективность применения апремиласта в дозе 30 мг два раза в день в сочетании с УФБ 311 нм по сравнению с плацебо и монотерапией УФБ 311 нм у 80 пациентов. Апремиласт в сочетании с УФБ 311нм не продемонстрировал дополнительных преимуществ в отношении репигментации по сравнению с применением только УФБ 311нм. Lim HW и др. (Lim HW et al, 2015) провели рандомизированное контролируемое исследование монотерапии УФБ 311 нм в сравнении с афамеланотидом в дозе 16 мг подкожно, применяемым ежемесячно в течение 4 месяцев вместе с УФБ 311 нм. Результаты показали ответ репигментации на 48,6% в группе комбинированной терапии по сравнению с 33,26% в группе монотерапии УФБ на 168-й день. В мета-анализе Chang et al (Chang HC, Lin MH, Tsai HH., 2020)

оценили эффективность комбинации УФБ с фракционным CO₂-лазером, но никаких дополнительных преимуществ в отношении репигментации не наблюдалось.

Таким образом, фототерапия – важный инструмент для остановки прогрессирования активного, быстро депигментирующего витилиго. УФБ 311 нм уменьшает аутоиммунную деструкцию меланоцитов, индуцирует апоптоз в Т-клетках, подавляет воспалительные цитокины и активирует интерлейкины, которые индуцируют регуляторные Т клетки. Фототерапия подавляет аутоиммунный компонент витилиго, оказывает иммуномодулирующее действие, стимулирует пролиферацию и миграцию меланоцитов из резервуара, такие как волосяной фолликул.

1.6.2. Применение ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (симвастатина)

Ингибиторы гидроксиметилглутарил коэнзима А (ГМК-КоА) редуктазы, или статины, понижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Симвастатин входит в группу статинов, его широкое применение в терапии сердечно-сосудистых патологий и дислипидемии измеряется десятилетиями (Fattah TA, Saeed A, Shehzadi SA., 2019). Помимо того, что симвастатин обладает способностью снижать содержание холестерина в крови, он может регулировать течение воспалительных процессов за счет плейотропного эффекта, воздействовать на окислительный стресс и иммунный ответ организма (Kavalipati N. et al., 2015). С момента появления первого статина, ловастатина, в 1987 г. данные показали, что эффекты, не связанные со снижением холестерина, играют важную роль и могут принести пользу пациентам с иммуноопосредованными заболеваниями. В настоящее время большое внимание уделяется иммуномодулирующей роли статинов. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что статины могут модулировать

иммунный ответ посредством механизмов, зависящих от мевалонатного пути, и независимых от него механизмов. Противовоспалительное и иммуномодулирующее эффекты включают клеточную адгезию, миграцию антигенпрезентирующих клеток и дифференцировку, а также активацию Т-клеток. Применение статинов при различных аутоиммунных заболеваниях дает обнадеживающие результаты. Статины ингибируют фермент ГМК-КоА редуктазу, вследствие чего из ГМК-КоА не образуется L-мевалонат и, впоследствии, снижается выработка гепатоцеллюлярного холестерина (De Peretti, et al., 2013; Hashemi, et al., 2017; Khattri & Zandman-Goddard, 2013; Rehfield, et al., 2013; Tournadre, 2019).

ГМК-КоА редуктаза инициирует путь синтеза холестерина (Риснок 4). Ингибируя этот первый шаг, затрагиваются метаболиты далее по каскаду синтеза холестерина, включая изопреноидные соединения, такие как фарнезилпирофосфат (ФПФ) и геранилгеранилпирофосфат (ГГПФ). Эти два метаболита действуют как липидные соединения для внутриклеточных сигнальных молекул, включая GTP-связывающие белки (Rho, Rab, Ras). Было обнаружено, что эти посттрансляционные белки путем модификации (изопренилированием) имеют решающее значение для активации и мембранной транслокации белков, которые играют ключевую роль в различных клеточных функциях, таких как секреция, дифференцировка, подвижность и пролиферация (Ciurleo, et al., 2014; Ntolkeras, et al., 2019).

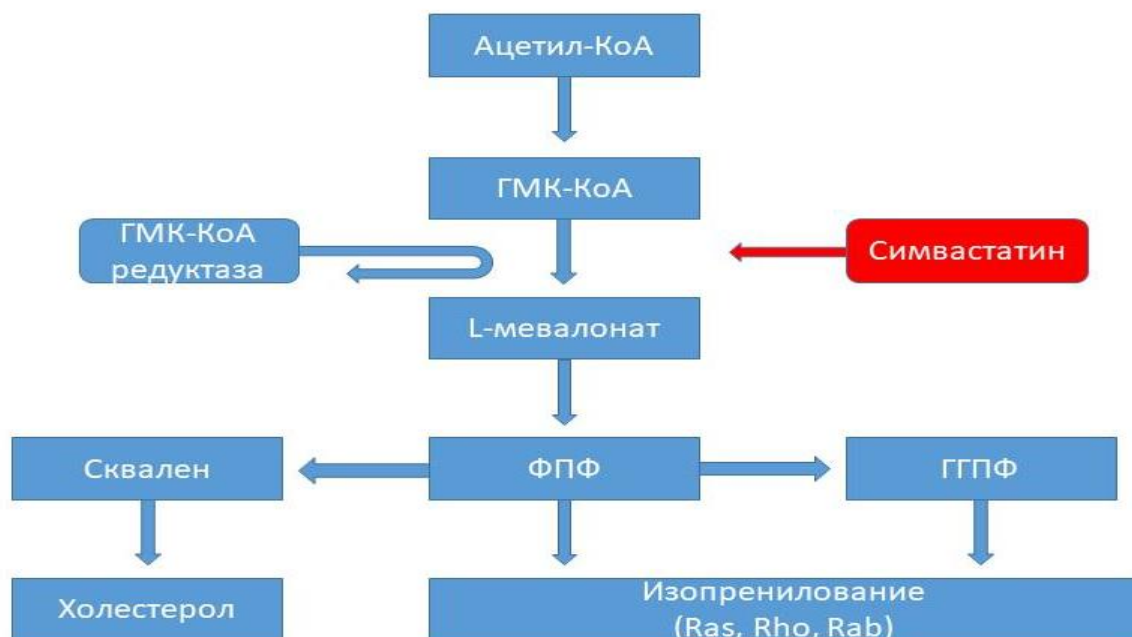


Рисунок 4 – Механизм действия симвастатина

Ниже приведены исследования применения симвастатина при различных заболеваниях. Так, при различных заболеваниях, в том числе с аутоиммунным компонентом, изучали эффективность применения симвастатина. В исследовании Фоллмер, Togha и его коллеги лечили пациентов с рассеянным склерозом высокими дозами (80 мг/день) симвастатина (Filippi M, Rocca MA., 2017, Togha, et al., 2010). Исследование Чатауэй и др. показало, что монотерапия симвастатином у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом (ПРС) приводит к ослаблению атрофии головного мозга и инвалидности (Chataway, и др., 2014, Chang D et al, 2017). В терапии системной красной волчанки (СКВ), которая является аутоиммунным заболеванием (Sahebkar A et al, 2016) тоже применяли симвастатин с положительной динамикой (Mihos CG, Pineda AM, Santana O, 2014; Zhou & Liao, 2010). А в исследовании (Abud-Mendoza et al., 2003) терапия симвастатином (80 мг один раз в день в течение восьми дней) вызывала быстрое и значительное снижение уровня протеинурии у пациентов с СКВ. Симвастатин применяли при ревматоидном артрите (РА) в сравнительном исследовании (Abud-Mendoza et al., 2003), большинство пациентов (9/10), получавших симвастатин (40

мг/день), показали положительный ответ на терапию через восемь недель, тогда как такой ответ не наблюдался ни у одного пациента (0/5), получавшего хлорохин. При аутоиммунном тиреоидите Хашимото (ТХ) изучали (Gullu S. Et al, 2005) влияние статинов, при этом получили следующие результаты: повышение в сыворотке уровня свободного трийодтиронина и свободного тироксина и снижение уровня ТТГ, а также значительное уменьшение Т CD8⁺ и NK-клетки наряду со значительным увеличением Т CD4⁺ и В-клеток. Симвастатин является иммуномодулирующим средством и улучшает функцию щитовидной железы у пациентов с ТХ.

Исследования, описанные выше, являются доказательством того, что терапия статинами имеет эффекты, выходящие за рамки снижения липидов. Они предполагают, что статины могут использоваться в качестве дополнительной терапии при иммуноопосредованных заболеваниях благодаря их противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам. Терапия статинами показала свою эффективность у пациентов с РА, ПРС, СКВ, ТХ и другими заболеваниями. Кроме того, было показано, что статины улучшают функцию эндотелия и снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также демонстрируют многообещающие терапевтические преимущества при других аутоиммунных заболеваниях. Перспектива применения при аутоиммунных состояниях, по-видимому, является результатом улучшения воспалительного профиля цитокинов. На данный момент остаются недостаточно изученными механизмы и точные дозы, необходимые для оказания иммуномодулирующего действия. А также те дозы, которые вызывают аутоиммунный ответ, как побочный эффект терапии статинами. Таким образом, целесообразно провести исследование терапии статинами витилиго для выяснения потенциально нового терапевтического решения.

Применение симвастатина при витилиго

Соавторство ученых Noël et al. в 2004 г. опубликовало в общем доступе информацию о быстрой репигментации кожи пациента с гиперхолестеринемией и витилиго вследствие приема высоких доз симвастатина. Данные результаты стали

решающим аргументом в пользу потенциальной возможности включения симвастатина в экспериментальные схемы лечения больных с витилиго. Совсем недавно учеными Массачусетского университета были проведены опыты на мышах, которым смоделировали витилиго. В ходе эксперимента проводили лечение мышей симвастатином. Результаты испытаний подтвердили факт предотвращения дальнейшей депигментации и стабильной репигментации (Agarwal P et al, 2015). Причина происходящих изменений объяснима: число инфильтрирующих аутореактивных CD8 + Т-клеток в структуре кожи сокращается, происходит их пролиферация и вследствие этого снижается синтез IFN- γ . По выводам Narasaraju Kavalipati et al., при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и дислипидемии симвастатин способен регулировать восстановительные процессы, влиять на окислительный стресс и ответ иммунитета, демонстрируя плеiotропные способности (Narasaraju Kavalipati et al., 2015; Zhou Q1 et al., 2009). Применение симвастатина в лечении пациентов с витилиго также рассмотрены в ходе другого исследования. Был разработан протокол исследовательской программы, правила отбора участников и результаты этого труда готовятся к публикации. Дизайн исследования представлен одноцентровым рандомизированным слепым плацебо-контролируемым пилотным проектом. Отбор пациентов происходил с конца 2016 г. и длился по май 2019 г. Период проведения исследования с октября 2019 года по март 2020 года. Данный временной интервал выбран неслучайно, исключено потенциально-положительное влияние на кожные покровы участников УФ-лучей. Пациенты, включенные в группу, все имели акрофациальную прогрессирующую форму витилиго, с присутствием депигментированных пятен на ногах и руках. По плану выборка должна была распространяться минимум на 24 человек. Обязательными условиями лечения было нанесение 1%-ного состава симвастатиновой мази и 1% состава аторвастатиновой мази на одну руку (ногу) и одновременное распределение мази с плацебо на противоположной конечности. При такой схеме использования мазей можно наглядно сравнить эффективность действующего вещества (Niezgoda A et al., 2019). Иммуномодулирующие свойства симвастатина

давно уже доказаны, он способствует выработке TGF-beta и ИЛ10 с одновременным подавлением синтеза ИЛ2, ФНО-а и ИЛ6. Вышеперечисленные положительные эффекты от перорального приема статинов можно дополнить сравнительно невысокой ценой, безопасностью и хорошей переносимостью. Совокупность этих обстоятельств делает включение статинов в терапевтические программы для пациентов витилиго разумным, так считают российские и западные ученые.

Таким образом, проведенный обзор отечественных и зарубежных литературных данных позволяет сделать вывод, что практика применения симвастатина и его клиническая эффективность при лечении пациентов с витилиго освящена слабо. Также не рассмотрены в должной степени комбинации применения этого препарата с другими существующими медикаментами и аппаратными методами у таких больных. Уникальность препарата изучена недостаточно, а именно не рассмотрены вопросы влияния самого симвастатина и его комбинирования с фототерапией УФБ-лучами 311 нм. Цель такого воздействия - коррекция оксидативного и цитокинового профиля пациентов. Перечисленные выше аргументы наглядно демонстрируют важность и актуальность затронутой проблемы и темы исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2018 г. по 2020 г.

2.1. Характеристика групп обследованных пациентов, дизайн исследования

Основу данного проспективного когортного сравнительного исследования составило динамическое наблюдение за 81 пациентом с витилиго с различными формами в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст 38 лет). Из них 52 женщины (64%) и 29 мужчин (36%). Пациенты находились на амбулаторном лечении в УКБ №2 на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – д.м.н., профессор О.Ю.Олисова).

Для установления диагноза осуществлялось обследование пациентов. Оно включало сбор жалоб, анамнез жизни и заболевания, оценку клинических проявлений и определение их стадии. Также проводилось инструментальное обследование. Из данных анамнеза важными были: возраст и пол пациентов, длительность заболевания, стадия заболевания, форма, провоцирующий фактор, семейный анамнез, сопутствующие заболевания. У каждого пациента определяли клиническую форму заболевания, согласно федеральным клиническим рекомендациям.

Стадию определяли, исходя из анамнеза заболевания, объективного осмотра и разработанного дерматоскопического метода. Так, на прогрессирующую стадию

указывали данные о появлении новых пятен или увеличении в размерах старых в течение последних 6 месяцев. Характерными признаками стабильной стадии витилиго было отсутствие появления новых пятен и роста имеющихся в течение последних 6 месяцев. Дополнительными клиническими признаками активности заболевания являлись: феномен Кебнера, трехцветное витилиго, воспалительные изменения в очаге витилиго, конфетти-подобная депигментация кожи (Rodrigues M, 2017).

Все участники эксперимента прошли обследование по регламенту, речь идет о федеральных клинических рекомендациях по наблюдению пациентов с витилиго от 2017 года. У больных были взяты анализы крови (общий и биохимия), анализ мочи, выполнено исследование по определению в сыворотке крови антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину, уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Биохимические и клинические параметры исследовались в Межклинической биохимической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы Лабораторно-Гемотрансфузиологического комплекса Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Всего участников медицинского исследования было 102 человека (из них 81 человек - пациенты с витилиго, 21 – здоровые добровольцы). Стандартная общепринятая процедура по забору биоматериала до эксперимента и после его завершения была соблюдена. Больные, которые принимали симвастатин, сдавали дополнительные анализы на уровень креатинина, АСТ, общего билирубина, КФК, прямого и непрямого холестерина, АЛТ. Забор биоматериала производился после 6-недельной терапии, как предписывают Российские рекомендации в области коррекции нарушений и диагностирования заболеваний липидного обмена для разработки профилактических мер против атеросклероза (2017).

В процессе исследований пациенты посетили смежных специалистов: физиотерапевта, терапевта, эндокринолога. При необходимости были направлены на консультации к оториноларингологу, гастроэнтерологу, урологу или гинекологу, психотерапевту. Применяли инструментальные диагностические

методики: лампа Вуда, УЗИ щитовидной железы, малого таза и брюшной полости. У всех участников программы были произведены замеры очагов витилиго. На каждого пациента была заведена специальная карта, где отражались результаты обследований, данные осмотров, полученные в ходе дополнительных исследований сведения. Каждый пациент подписал информированное согласие, а также согласие на включение в исследование. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета. Дизайн исследования представлен ниже на Рисунке 5.

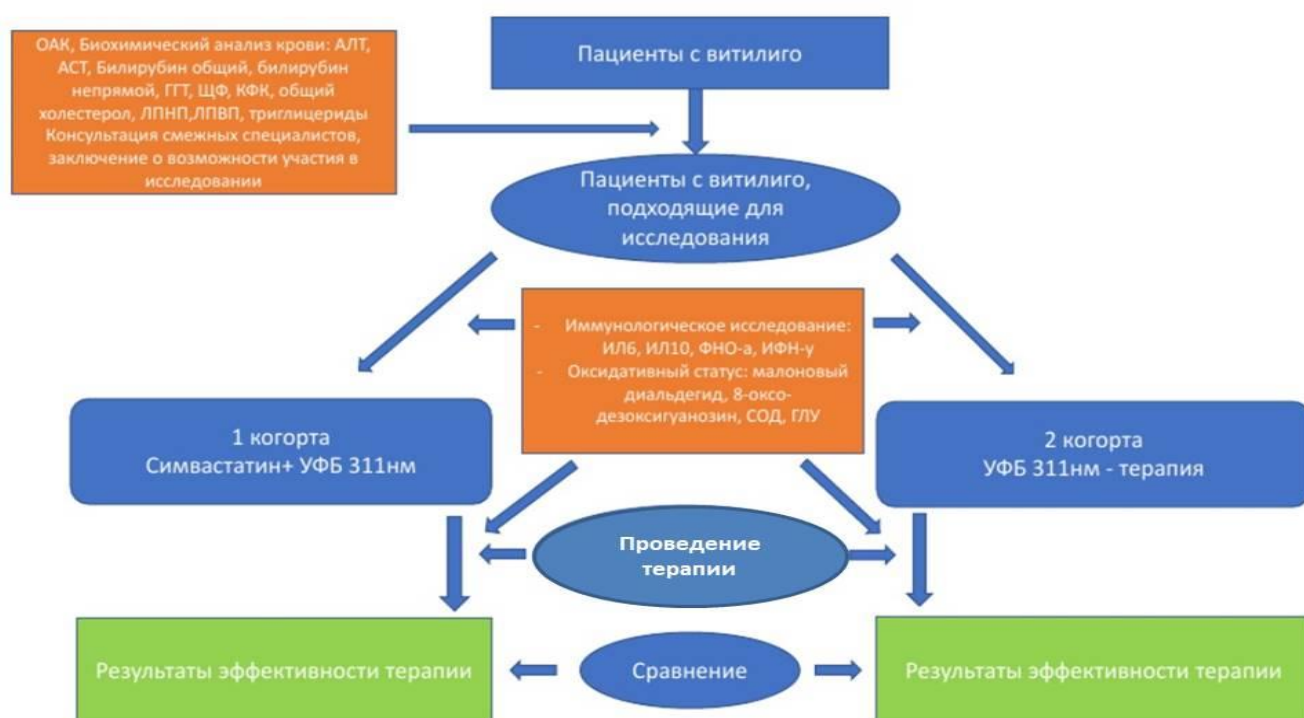


Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения:

– наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных, желание пациента участвовать в исследовании;

– отсутствие других методов лечения витилиго, в том числе самолечения, за последние 8 недель;

– мужской и женский пол в возрасте от 18 до 69 лет;

– отсутствие противопоказаний к назначению симвастатина;

– отсутствие приема симвастатина в течение последних 8 недель;

Критерии невключения:

– беременность, кормление грудью;

– возраст младше 18 лет и старше 70 лет

– несоответствие критериям включения;

– острые инфекционные заболевания;

– наличие повышенной чувствительности к симвастатину или к другим компонентам препарата, а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы) в анамнезе;

– наличие противопоказаний к назначению статинов: заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз неясной этиологии, заболевания скелетной мускулатуры (миопатия), одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, позаконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат), сопутствующее лечение гемфибрилолом, циклоспорином или даназолом.

– использование статинов за последние 8 недель;

– миопатия или рабдомиолиз в анамнезе или повышенная исходная креатининкиназа;

– злоупотребление алкоголем или наркотиками;

– сахарный диабет;

- нелеченный гипотиреоз;
- другие состояния, требующие вмешивающейся местной или системной терапии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- желание пациента прекратить участие в исследовании;
- беременность и кормление грудью;
- несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения;
- заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Дерматоскопия витилиго

В исследование было включено 63 пациента с установленным диагнозом витилиго, которые наблюдались на кафедре в период с октября 2018 года по декабрь 2019 года. Диагноз "витилиго" был поставлен на основании стандартных исследований и клинических признаков, которые описаны в литературе.

Были включены пациенты, как со стабильным течением витилиго, так и с нестабильным (активным, прогрессирующим). Стабильным течением считалось, если пациент не сообщал о появлении новых пятен и увеличении в размерах старых в течение последних 6 месяцев. Стадия репигментации (обычно наблюдаемая на фоне лечения) характеризуется уменьшением площади имеющихся очагов и появлением в центре пятен очагов пигмента. Прогрессирующее течение витилиго – увеличение в размерах депигментации имеющихся очагов и появление новых в течение последних 6 месяцев. Всем

пациентам была проведена дерматоскопическая оценка одного очага витилиго с использованием дерматоскопа Heine Delta 20T при 20-кратном увеличении в поляризованном режиме, фотографии были сняты на Айфон 11 (Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М., 2020).

2.3.2. Морфологические исследования крови

Применительно к морфологическим методам исследования крови, результаты анализов получены от Межклинической клинико-диагностической лаборатории, работающей по общепринятым стандартным методикам (Меньшикова В.В., 1987).

2.3.3. Методы исследования цитокинового профиля

Цитокиновый профиль исследовался путем иммуноферментного анализа (ИФА). Исследования проводили всем пациентам с витилиго: в первой группе было 49 пациентов и во второй - 32. Зафиксированные в лунках планшета моноклональные антитела из наборов систем для тестирования «ИФА-БЕСТ» стали основой для иммуноферментного анализа. Сыворотка крови больных с диагнозом «витилиго» проверяли на уровень содержания ключевых цитокинов провоспалительного типа: гамма-интерферон, ИЛ-6, ФНО-альфа и противовоспалительного – ИЛ-10. Исследования выполняли лаборанты Сеченовского Университета, упоминаемые ранее в тексте. Образцы крови изучали с помощью количественного метода и реактивов американской компании R&D Systems, технология исследования - Хмар. Оборудование для выявления уровня цитокинов - аппаратура Luminex 200. Чтобы результаты эксперимента были

объективными, исследовали группу лиц без витилиго (это группа с 21 участником). Эти люди здоровы, не имеют дерматологических патологий и инфекционных заболеваний на момент участия в программе. Чтобы оценить цитокиновый профиль, отобраны цитокины с явно выраженными характеристиками влияния на патогенез витилиго:

– интерлейкин 6, или ИЛ-6. Является ярким примером провоспалительного цитокина. Это гликопротеид, молекулярная масса которого равна 26 кДа. ИЛ-6 способствует формированию иммунного ответа и влияет на развитие воспалительных реакций организма. Биологическая функция ИЛ-6, в первую очередь, заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза).

– интерлейкин 10 (ИЛ-10) – противовоспалительный цитокин. Представлен димерным белком, субъединица которого состоит из 178 аминокислот. Интерлейкин 10 активирует STAT3-опосредуемый сигнальный путь. Биологическая роль заключается в ингибировании индукции секреции воспалительных цитокинов: ФНО-а, ИЛ-1в и ИФН-у.

– фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а) – провоспалительный цитокин. Представлен мембранным белком с молекулярной массой 17 кДа (157 аминокислот). Биологическая роль заключается в стимулировании продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, активации лейкоцитов.

– интерферон гамма – (ИФН-у) – провоспалительный цитокин. Представлен белковым димером, молекулярная масса 16,9 кДа. Биологическая роль ИФН-у обусловлена его способностью непосредственно ингибировать репликацию вируса и, самое главное, его иммуностимулирующим и иммуномодулирующим действием. ИФН-у является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС). Экспрессия ИФН-у ассоциирована с рядом аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

2.3.4. Методы исследования оксидативного профиля

Для изучения оксидативного профиля пациентов с витилиго смотрели наиболее значимые маркеры повреждения (малоновый диальдегид и 8-оксо-дезоксигуанозин) и маркеры защиты (глутатион и супероксиддисмутаза) всем пациентам (n=81) в лабораторной службе Хеликс (ООО «НПФ «ХЕЛИКС»). Пациентам был произведен забор крови из периферической вены в утренние часы натощак. Исследования проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) с соответствующими реагентами. Исследования проводили до и после лечения.

Методика разделения сложных смесей на простые носит наименование ВЭЖХ. Способ основан на имеющихся отличиях, результатом становится равновесное распределение веществ между 2 несмешивающимися друг с другом фазами, при этом неподвижная называется колонкой, а подвижная - элюентом. Определяющим фактором, влияющим на скорость разделения, выступает высокое давление. Масс-спектрометрия - исследовательская практика по определению отношения массы ионов к их заряду, образованного после ионизации и представляющего интерес для вычленения компонентов проб. Масс-спектрометрия — это «взвешивание» молекул, находящихся в пробе.

Кровь берется в пробирку К-ЭДТА. Далее для потребителя теста разделять и смешивать ничего не нужно, основной преаналитический этап проходит в лаборатории.

Внутрилабораторный преаналитический этап:

- Осаждение белков в жестких условиях (органические растворители, неорганические кислоты).
- Экстрагирование при температуре от 25°C - 100°C (15 мин.-8 часов).
- Гидролиз эфиров, деглюкоронирование и десульфирование.

- Упаривание в атмосфере азота.
- Перерастворение в буферной системе.

Калибровка проводится по чистым субстанциям. Для хроматографов нет реагентов – исследование анализа проводится непосредственно в пробе «без посредников» и «превращений».

В группу контроля вошли 21 здоровых пациентов, не страдавших дерматологическими заболеваниями, а также инфекционными и хроническими заболеваниями в стадии обострения на момент обследования.

Для оценки оксидативного профиля выбрали наиболее значимые и изученные показатели:

- малоновый диальдегид (МДА) – маркер повреждения. Представлен альдегидом, химическая формула $C_3H_4O_2$, МДА является вторичным продуктом свободнорадикального окисления липидов. Служит для оценки оксидативного стресса.

- 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-оксо-dG) – маркер повреждения. Представляет собой окисленное производное дезоксигуанозина, химическая формула $C_{10}H_{13}N_5O_5$. 8-оксо-dG является преобладающей формой свободнорадикального повреждения ДНК. Схема образования на Рисунке 6.

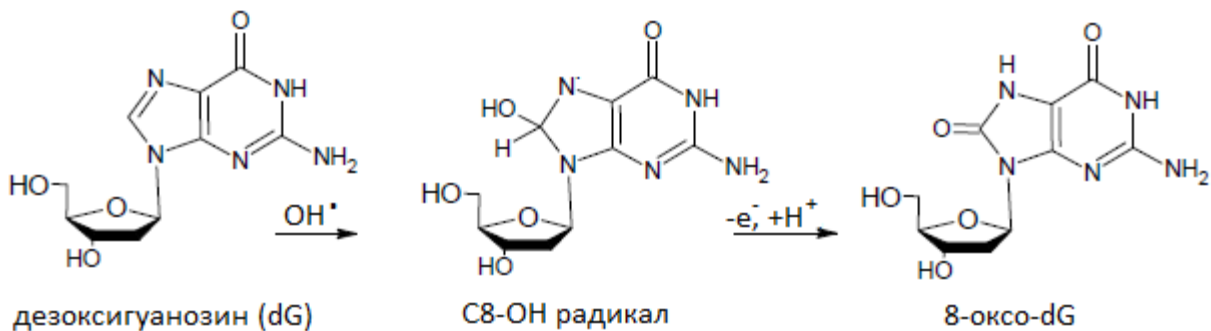


Рисунок 6 – Схема образования 8-оксо-дезоксигуанозина

- глутатион (ГЛУ) – маркер защиты, антиоксидантная система. Представлен трипептидом, γ -глутамилцистеинилглицин, химическая формула

$C_{10}H_{17}N_3O_6S$. Биологическая роль глутатиона - не только защита клетки от токсичных свободных радикалов, но и в целом определение окислительно-восстановительных характеристик внутриклеточной среды.

– супероксиддисмутаза (СОД) - маркер защиты, антиоксидантная система. Представлена ферментом антиоксидантной системы. В крови определяется СОД3 - это внеклеточная (экстраклеточная) форма, молекулярная масса 135 кДа. Биологическая роль - защита организма человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов.

2.4. Методы лечения

Для проведения исследования все пациенты с витилиго были рандомизированы на 2 группы. Первая группа (группа 1) получала симвастатин в сочетании с УФБ-терапией 311 нм, вторая группа (группа 2) группа сравнения – УФБ-терапия 311 нм.

Первую группу составили 49 пациентов с витилиго (20 мужчин и 29 женщин), которым проводилось комбинированное лечение симвастатином с назначением УФБ- терапии 311 нм. Средний возраст 38 (22-66) лет. С прогрессирующей стадией 28 (57,1%) пациентов, со стабильной – 21 (42,9%) пациентов. Согласно реакции чувствительности кожи на УФ-облучение II фототип (В.В.Владимирову) был установлен у 23 (47%) больных, III фототип – у 26 (53%). Для лечения группы 1 пациентам был назначен симвастатин в дозировке 40 мг в сутки ежедневно в течение 5 месяцев.

Группа сравнения (группа 2) в количестве 32 пациентов (9 мужчин и 32 женщин) получала терапию методом облучения УФБ 311 нм. С прогрессирующей стадией 15 (47%) пациентов, со стабильной – 17 (53%) пациентов. Согласно реакции чувствительности кожи на УФ-облучение II фототип (по В.В.Владимирову) был установлен у 14 (44%) больных, III фототип – у 18 (56%).

2.4.1. Методика проведения УФБ-311 нм

При проведении фототерапии применяли кабину для общего облучения («Waldmann UV7002», Германия) с люминисцентными лампами средневолнового диапазона, что позволяет работать в режиме УФБ-терапии 311 нм (Рисунок 7). УФБ-311нм терапия проводилась по методике 3-х разового облучения (понедельник, среда, пятница). Начальная доза УФБ-311 нм составляла 0,05-0,1 Дж/см² в зависимости от фототипов, в дальнейшем была увеличена на 0,1-0,2 Дж/см² на каждую процедуру. Пациентам со II фототипом первая процедура начиналась с 0,05 Дж/см², пациентам, с III фототипом – с 0,1 Дж/см².

Российскими медиками и учеными используется классификация, которую предложил профессор В.В. Владимиров (Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин, 2012). Ее основа - реакция кожных покровов на УФ-лучи (солнечное облучение) с фиксацией эритемы и гиперпигментации. Вследствие применения данной методики все люди делятся на три группы согласно определенного фототипа и уточняющими критериями становятся цвет волос, глаз и иные параметры. Классификация (Таблица 2) предопределяет реакцию представителей той или иной группы на контакт кожи с солнцем.

Таблица 2 – Фототипы по В.В. Владимирову

Фототип кожи	Основные характеристики	Реакция на воздействие ультрафиолетовых лучей
I фототип	Волосы светлые или рыжие кожа белая, могут быть веснушки глаза - голубые	Фоточувствительность сильно выражена После контакта с УФ-лучами на коже присутствует эритема без выраженной пигментации
II фототип	Волосы русые или каштановые кожа - смуглая глаза карие	Фоточувствительность высокая УФ-облучение вызывает эритему с последующим пигментированием
III фототип	Волосы каштановые или черные кожа смуглая глаза карие или черные	Контакт с солнцем вызывает пигментацию без эритемы Загар ложится быстро, ровно Кожа приобретает более смуглый оттенок

Если в ходе лечения облучением у пациента фиксируются признаки фотодерматита, терапия должна быть прекращена до полного восстановления тканей. После этого разовая доза уменьшается на 0,1Дж/с² по сравнению с предыдущей. Длительность одного курса для обеих групп составляла 6 недель, в течение которых участники посещали 18 сеансов. Чтобы результаты исследования были максимально объективными, необходимо проведение 2 курсов, перерыв между которыми - месяц. Перед началом фотооблучения пациенты посещали физиотерапевта и при необходимости - смежных специалистов для исключения каких-либо противопоказаний.

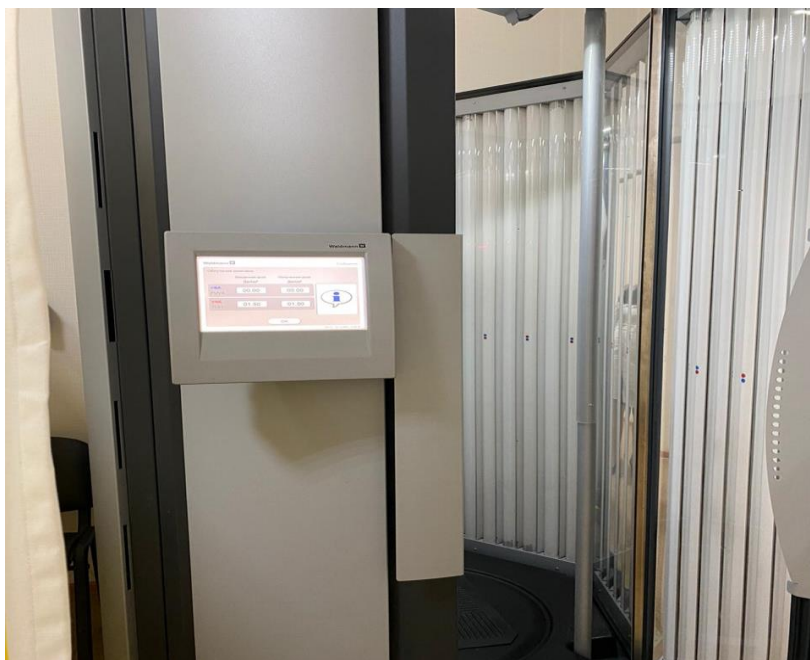


Рисунок 7 – Кабина для общего облучения «Waldmann UV7002»

Абсолютные противопоказания для применения УФБ-311 нм являются следующие патологии: гемобластозы, онкология кожи и злокачественные новообразования внутренних органов. К числу относительных противопоказаний можно отнести фотодерматозы, I фототип кожи (по В.В. Владимирову), фиброзно-кистозные внутренние новообразования в груди и матке, болезни

печени и почек, патологии кардиоваскулярной сферы в стадии декомпенсации, лактация и беременность.

2.4.2. Методика применения симвастатина – ингибитора ГМК-КоА-редуктазы

Пероральный прием симвастатина осуществлялся 1 раз в сутки вечером, запивая достаточным количеством воды. Суточная дозировка составляла 40 мг. Всем пациентам, принимающим симвастатин, мониторировали биохимические показатели (АЛТ, АСТ, КФК, креатинин, холестерин) до терапии, через 6 недель и после окончания терапии. Курс терапии симвастатином составил 4 месяца.

Современные исследования показывают, что оксидативный стресс сильно влияет на пациентов с витилиго. АФК приводят к разрушению процесса образования меланина. Присутствующий дисбаланс между маркерами окислительного стресса и антиоксидантной системы приводят к прогрессированию заболевания. Симвастатин обладает плеiotропными эффектами, в том числе антиоксидантной активностью и может улучшить эффективность лечения витилиго. Также полезна его способность к иммуномодулированию процессов, что в конечном счете приводит к снижению провоспалительных цитокинов и увеличению продукции противовоспалительных.

В качестве наружной сопутствующей терапии использовали метилпреднизолонаацепонат, 0,1% крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций. Лечение топическими ГКС проводили курсом по интермиттирующей схеме: нанесение 1 раз в сутки в течение 2 недель, с последующим 2-х недельным перерывом. Каждая группа получила 4 курса терапии.

2.5. Оценка клинической эффективности

Для оценки клинической эффективности использован признак стабилизации воспалительного процесса, проявляющийся в сокращении площади депигментации, полном или частичном закрытии очагов витилиго. При этом используются следующие критерии из Таблицы 3.

Таблица 3 - Критерии оценки

Процент репигментации	Клиническое проявление
от 75 до 100%	Выздоровление или выраженный эффект
от 25 до 75%	Улучшение клинических проявлений
меньше 25%	Отсутствие терапевтического эффекта

До начала исследования и после завершения терапии были сделаны цифровые фотоснимки. Контроль за терапией осуществляли разработанным дерматоскопическим методом. Лабораторный контроль показателей биохимии проводился через 6 недель терапии в группе, принимавших симвастатин. Клинический контроль проводился через 6 недель, сразу после окончания терапии. Осмотр после терапии осуществляли через 3 и 6 месяцев.

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Результаты проведенных исследований подверглись статической обработке, т.е. был проведен всесторонний информационный анализ данных. Комплексный подход обеспечило применение сразу нескольких подходов: сравнительного,

описательного, а также корреляционного. Все заявленные для анализа признаки представлены в количественных и категориальных шкалах. Описательная методика опиралась на программу PAST, работающую на современных универсальных рандомизационно-перестановочных алгоритмах для выстраивания доверительных интервалов. Также были применены статистические сравнения по процедуре бутстрепа и Монте-Карло (Hammeretal., 2001). Чтобы описать статистически количественные признаки, запускалась проверка их согласия с нормальным распределением. После чего производилась оценка средних значений с медианами доверительных интервалов на отметке 95%. Статистическое описание в отношении неколичественных признаков основано на расчете 95-процентных доверительных интервалов по долям, применяли формулу Клоппера-Пирсона. Чтобы сравнить массивы данных 3-х и 2-х независимых групп (выборок), проверили согласие их на нормальное распределение. Использовались критерии Лиллефорса и Харка-Бера (JB), Шапиро-Уилка (W) и Андерсона-Дарлинга (A). За исключением критериев по Шапиро-Уилка, остальные оценивались посредством методики отбора P-значений Монте-Карло. Применение современных практических рекомендаций легло в основу широкого использования средств графического визуального представления исходных сведений и результатов проведенного статанализа. Речь идет о построении описательных графиков с доверительными интервалами, составлении ящичных диаграмм и вероятностных схем. Статистические сравнения выполнялись с привлечением следующих параметрических критериев:

- Левина, проверяющего равенство дисперсий;
- Стьюдента, работающего на парных и независимых выборках;
- Уэлча, эффективного для оценки различающихся статистически значимых дисперсий;
- Краскела-Уоллиса, используемого при нарушении порядка нормального распределения.

Также применялись ковариационная и многофакторная дисперсионная аналитические техники, независимые выборки делались на основе однофакторного дисперсионного анализа. При этом эксперты учитывали Р-значения, получаемые вследствие применения метода Монте-Карло либо обычного точного метода.

При сравнении динамики показателей цитокинового и оксидативного статусов в каждой группе использовали расчеты парного t-критерия Стьюдента для всех признаков, а также размер стандартизированного эффекта различий по Коэну. При расчете парного критерия Вилкоксона приведена также медианная разность с 95% доверительным интервалом по Ходжесу-Леману. Использовано свободное ПО JASP. 95%-ые доверительные интервалы средних значений вычислены бутстреп-методом, р-значение вычислено точным критерием для малых выборок, использовано свободное ПО RAST. Если наблюдаемое р-значение попадает в «серую» зону ($0,005 < \text{р-значение} < 0,05$), дополнительно приводится значение фактора Байеса.

В расчетах использовано следующее свободное ПО (Таблица 4):

Таблица 4 – Данные о программном обеспечении

ПО	Версия или дата	Использованные процедуры и методы	URL
JASP	0.14.0.0	Дисперсионный анализ, корреляционный анализ, сравнение двух групп, байесовский анализ	https://jasp-stats.org/
jamovi	1.6.5	Дисперсионный ковариационный анализ, байесовский анализ	https://www.jamovi.org

Продолжение Таблицы 4

ПО	Версия или дата	Использованные процедуры и методы	URL
PAST	4.03	Описательный анализ. Проверка нормальности распределения. Статистические оценки, и сравнения на основе алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло, точные критерии. Корреляционный анализ. Доверительные интервалы для долей по методу Клоппера-Пирсона	https://www.nhm.uio.no/english/research/infrastructure/past/
G*Power	3.1.9.7	Оценка достигнутой мощности критерия и необходимых объемов выборок	http://www.psychologie.hu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower.html

А также ПО IBMSPSSStatistics 27 (лицензия 00327-30795-53879-ААОЕМ):
графический анализ, таблицы сопряженности, критерии Хи-квадрат.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых групп пациентов

На базе кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова проводили наблюдение за 81 больным витилиго. В качестве контрольной группы были набраны 21 здоровых добровольцев.

Таблица 5 – Численность групп в исследовании

Группа	Число пациентов	
	Человек	В процентах к итогу
Контрольная	21	20,6
1 группа (Симвастатин+УФБ 311 нм)	49	48,0
2 группа (УФБ 311 нм)	32	31,4
Всего	102	100,0

В исследование включили пациентов с различными формами (сегментарное, генерализованное, акрофациальное), стадией (прогрессирование, стабильная) и различной давностью процесса. Описательные данные представлены в Таблицах 5,6.

Анализируя клиническую дерматологическую картину исследуемых, выявили, что всего с генерализованной формой было 35(43,2%) пациентов, с сегментарной 21(25,9%) пациент, с акрофациальным витилиго – 25(30,9%). С прогрессирующей стадией было 43(53%) пациента, со стабильной – 38(47%).

Таблица 6 – Общая характеристика пациентов по группам

Группа исследования	Стадия	Показатель	Форма			Всего
			Генерализованное	Сегментарное	Акрофациальное	
Симва- статин+ УФБ 311 нм	Прогрессирующее	Человек	17	4	7	28
		В % Стадия	60,7	14,3	25,0	100,0
		В % Форма витилиго	77,3	30,8	50,0	57,1
	Стабильная	Человек	5	9	7	21
		В % Стадия	23,8	42,9	33,3	100,0
		В % Форма витилиго	22,7	69,2	50,0	42,9
	Всего	Человек	22	13	14	49
		В % Стадия	44,9	26,5	28,6	100,0
		В % Форма витилиго	100,0	100,0	100,0	100,0
УФБ 311 нм терапия	Прогрессирующее	Человек	8	1	6	15
		В % Стадия	53,3	6,7	40,0	100,0
		В % Форма витилиго	61,5	12,5	54,5	46,9
	Стабильная	Человек	5	7	5	17
		В % Стадия	29,4	41,2	29,4	100,0
		В % Форма витилиго	38,5	87,5	45,5	53,1
	Всего	Человек	13	8	11	32
		В % Стадия	40,6	25,0	34,4	100,0
		В % Форма витилиго	100,0	100,0	100,0	100,0

В первой группе было 49 пациентов, из них в стадии прогрессирования было 28(57,1%), из них с генерализованным витилиго 17(60,7%), сегментарным - 4(14,3%), акрофациальным - 7(25%); в стадии стабильного процесса 21 (42,9%), из них с генерализованным - 5(23,8%), сегментарным 9(42,9%), акрофациальным 7(33,3%). Во второй группе было 32 пациента, из них в стадии прогрессирования было 15(46,9%), из них с генерализованным витилиго 8(53,3%), сегментарным - 1(6,7%), акрофациальным - 6(40%); в стадии стабильного процесса 17 (53,1%), из них с генерализованным - 5(29,4%), сегментарным 7(41,2%), акрофациальным 5(29,4%).

В Таблице 7 ниже приведены описательные статистики возраста и продолжительности заболевания пациентов в каждой группе.

Таблица 7 – Описательные статистики возраста и продолжительности заболевания в подгруппах 1 и 2 (49 и 32 пациента)

№ п/п	Признак	Размах варьирования		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме с 95%-ным ДИ	Коэффициент вариации, CV, % с 95%-ным ДИ
		Min	Max				
	Группа 1						
1.	Возраст, лет	22	66	34,3 36,7 39,2	9,0	33 37 38	17,5 24,4 29,6
2.	Продолжительность, лет	1	30	5,3 7,1 8,9	6,6	3 5 6	76,3 92,7 110,9
	Группа 2						
3.	Возраст, лет	27	66	36,8 39,8 42,8	8,9	34 37 38	14,7 22,4 27,0
4.	Продолжительность, лет	1	30	8,7 10,8 13,1	6,6	6 10 12	46,9 61,3 78,0

В первой группе возраст пациентов варьировал от 22 до 66 лет (среднее, М $36,7 \pm 2,5$), во второй - от 27 до 66 лет (среднее, М $39,8 \pm 3$). Продолжительность заболевания в каждой группе составила от 1 года до 30 лет. Количество больных в группе с давностью заболевания до 10 лет составило 51 пациент (63%) и более 10 лет – 30 пациентов (37%). Визуальное распределение пациентов по возрасту и длительности заболевания представлено ниже на Рисунке 8.

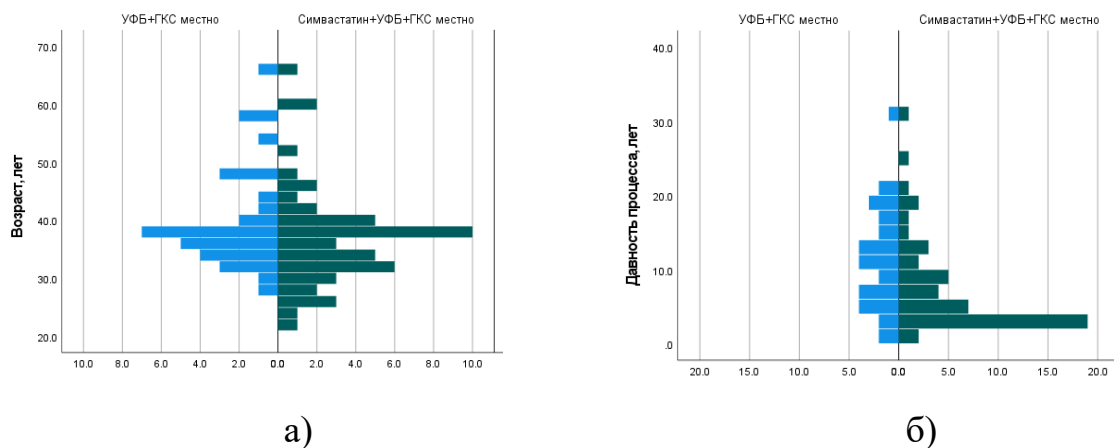


Рисунок 8 – Гистограммы распределений групп по возрасту пациентов (а) и по давности заболевания (б)

В двух таблицах (Таблица 8 и 9) ниже приведены описательные статистики неколичественных признаков в группах 1 и 2. Непараметрические 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) вычислены методом Клоппера-Пирсона.

Таблица 8 – Структура группы 1 (49 пациентов по неколичественным признакам)

Признак	Группы	Численность, человек	В процентах от общей численности, с 95%-ным ДИ
Пол	Мужской	20	27,0 40,8 55,8
	Женский	29	44,2 59,2 73,0
Сопутствующие заболевания	Нет	23	32,5 46,9 61,7
	Другие	8	7,3 16,3 29,7
	Сердечно-сосудистой системы	12	13,3 24,5 38,9
	Щитовидной железы	6	4,6 12,2 24,8
Соответствие референсным значениям холестерина	Нет	25	36,3 51,0 65,6
	Да	24	34,4 49,0 63,7

Таблица 9 – Структура группы 2 (32 пациента) по неколичественным признакам

Признак	Группы	Численность, человек	В процентах от общей численности, с 95%-ным ДИ
Пол	Мужской	9	13,7 28,1 46,7
	Женский	23	53,3 71,9 86,3
Сопутствующие заболевания	Нет	15	29,1 46,9 65,3
	Другие	2	0,8 6,3 20,8
	Сердечно-сосудистой системы	10	16,1 31,3 50,0
	Щитовидной железы	4	3,5 12,5 29,0
	Сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы	1	0,1 3,1 16,2
	Соответствие референсным значениям холестерина	Нет	7
	Да	25	60,0 78,1 90,7

По гендерному признаку было следующее соотношение включенных в исследование больных: мужчин – 29 (35,8%), женщин – 52 (64,2%). Соответственно в 1 исследуемой группе мужчин было 20 (40,8%), женщин – 29 (59,2%); во 2 группе – мужчин 9 (28,1%), женщин 23 (71,9). В контрольной группе здоровых добровольцев было 9 (43%) мужчин и 12 (57%) женщин.

В связи с тем, что в исследуемую комплексную терапию входил гиполипидемический препарат симвастатин, мы изучили уровень холестерина на соответствие референсным значениям. Так, в первой группе соответствие было у 24 (49%) пациентов, повышение у 25 (51%); во второй группе соответствие у 25 (78,1%), несоответствие у 7 (21,9%). В контрольной группе холестерин был в пределах нормы у 14 (67%), повышение отмечалось у 7 (33%).

Также мы собирали данные о сопутствующих заболеваниях (Таблицы 8 и 9) у пациентов в каждой группе. Так, в первой группе было 12 (24,5%) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с заболеваниями щитовидной железы было 6 (12,2%), другие группы заболеваний отмечали 8 (16,3%), и пациентов без

сопутствующих заболеваний было 23 (46,9%). Во второй группе заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы отмечали 10 (31,3%) пациентов, со стороны щитовидной железы были проблемы у 4 (12,5%), сочетанные заболевания этих групп у 1 (3,1%), другие у 2 (6,3%), отсутствовали у 15 (46,9%). В контрольной группе жалоб на сопутствующие заболевания у пациентов не было.

Из анамнеза установлено, что 38 (47%) всех пациентов связывают заболевание с психоэмоциональным стрессом, 12 (14,8%) пациентов отмечали генетический характер заболевания, 10 (12,3%) отмечали связь с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, 4 (4,9%) связали с перенесенной инфекцией, 17 (21%) пациентов не смогли определить причину появления заболевания.

Так, проанализировав клиничко-анамнестические характеристики больных, выявили, что в исследуемых группах пациентов преобладали женщины 52 (64,2%), средний возраст в 1 группе был 36,7, во второй – 39,8 лет. Продолжительность заболевания была от 1 года до 30 лет. По клиническим характеристикам пациентов с генерализованной формой было 35(43,2%) и в прогрессирующей стадии - 43(53%) пациента. Отклонения от референсных значений холестерина отмечали у 32 (39,5%) пациентов. Из сопутствующих заболеваний преобладали сердечно-сосудистые у 22 (27%). Также важно отметить, что 38 (47%) пациентов связывают заболевание с психоэмоциональным стрессом.

3.2. Дерматоскопия витилиго

В качестве нового диагностического метода мы разработали собственные дерматоскопические паттерны для диагностики стадий витилиго. На данный метод имеется патент «Программа для оценки активности витилиго и

эффективности терапии с помощью дерматоскопии» (Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М., номер свидетельства RU 2020614210).

В исследование по диагностике витилиго мы включили 63 пациента с разными стадиями заболевания витилиго:

1. Прогрессирующее или нестабильное витилиго (n = 34; 54%),
2. Стабильное витилиго (n = 11; 17,5%),
3. Стабильное витилиго с репигментацией (n = 18; 28,5%).

Так, прогрессирующая стадия была диагностирована у пациентов, которые отмечали появление новых пятен витилиго или увеличение в размерах старых за последние полгода. За стабильное считали неактивное витилиго со стабилизацией процесса в виде остановки распространения пятен и отсутствие появления новых за последние полгода. Стабильное с репигментацией отмечали у пациентов на фоне лечения и характеризовалось уменьшением в размерах существующих пятен, а также появлением точечной репигментации.

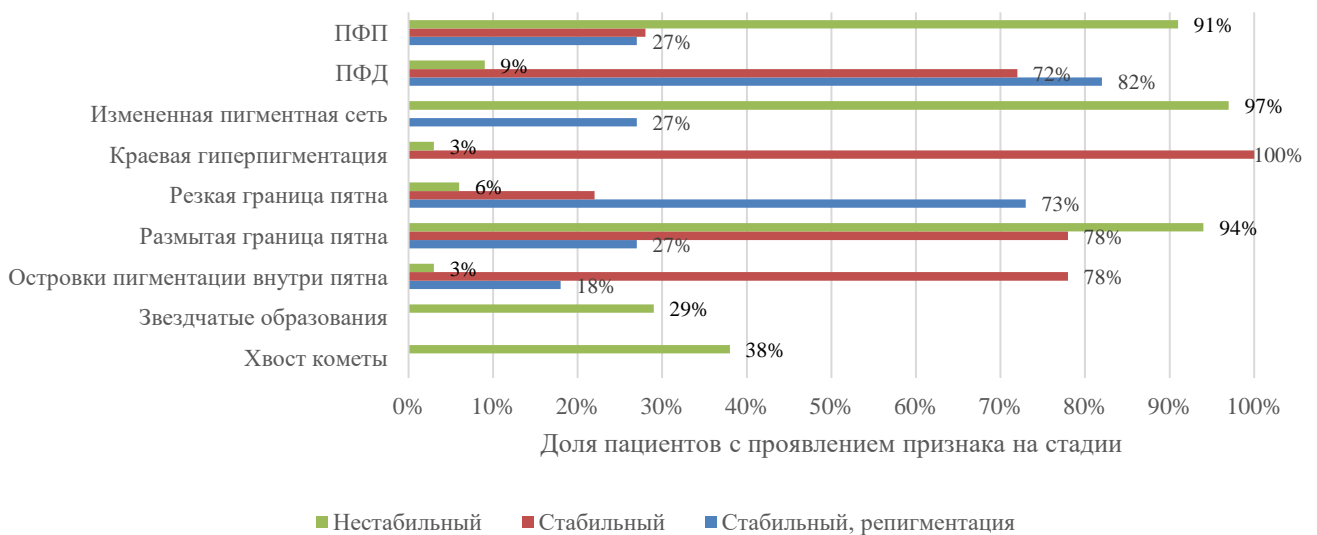


Рисунок 9 – Частота появления дерматоскопических паттернов на разных стадиях витилиго

В данном исследовании мы не разделяли пациентов по полу и возрасту, по давности процесса. Также не смотрели корреляцию с другими анамнестико-

клиническими характеристиками. Мы наблюдали дерматоскопические структуры как в каждой (Рисунок 9) клинической стадии с разной частотой встречаемости, так и исключительно в одной из стадий.

Так, например, такие дерматоскопические структуры, как «звездчатые образования» и хвост кометы встречались исключительно в прогрессирующей стадии, что соответствует нестабильному процессу витилиго, однако, другие структуры встречались на разных стадиях. Наиболее значимые изменения при витилиго наблюдаются в перифолликулярной области. Перифолликулярные изменения включали в себя перифолликулярную пигментацию (ПФП) и перифолликулярную депигментацию (ПФД).

Ниже проанализируем дерматоскопические паттерны той или иной стадии витилиго. Различия между стадиями определяли по критерию Хи-квадрат Пирсона и расчетом значимости методом Монте-Карло. По каждому признаку обнаружены значимые различия частоты появления признаков (на уровне значимости 0,001).

Перифолликулярная пигментация (Рисунок 10) – появление точечного пигмента вокруг волосяного фолликула на депигментированной коже. Перифолликулярная пигментация (Рисунок 11) у пациентов на стадии «нестабильный» встречалась значимо чаще (91,2% или 31 чел.), чем у пациентов на стадиях «стабильный» и «стабильный, репигментация» (27,3% или 3 чел. и 27,8% или 5 чел. соответственно).

Перифолликулярная депигментация (Рисунок 12) – отсутствие пигментного участка вокруг волосяного фолликула. Перифолликулярная депигментация (Рисунок 13) у пациентов на стадии «нестабильный» встречалась значимо реже (8,8% или 3 чел.), чем у пациентов на стадиях «стабильный» и «стабильный, репигментация» (81,8% или 9 чел. и 72,2% или 13 чел. соответственно).



Рисунок 10 – Перифолликулярная пигментация

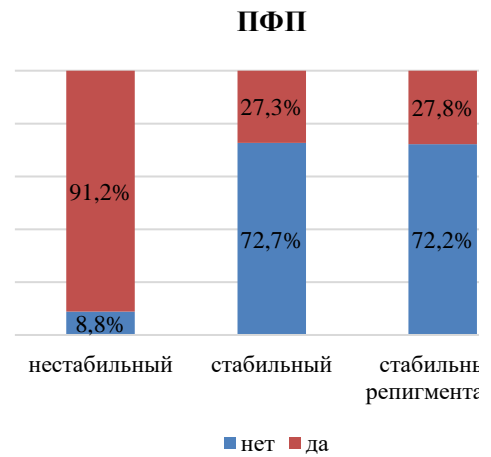


Рисунок 11 – Частота перифолликулярной пигментации на разных стадиях витилиго



Рисунок 12 – Перифолликулярная депигментация

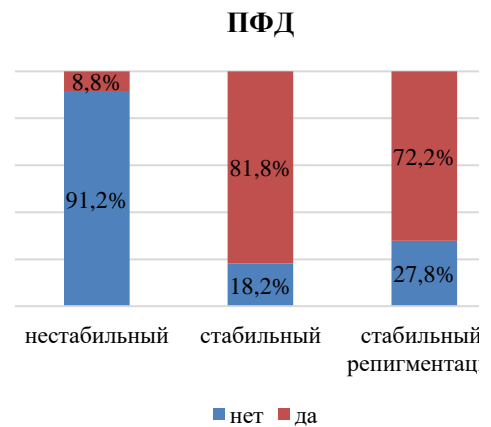


Рисунок 13 – Перифолликулярная депигментация на разных стадиях витилиго

Измененная пигментная сеть (Рисунок 14) – частичное исчезновение или отсутствие пигментного рисунка в виде сети. Измененная пигментная сеть у пациентов на стадии «нестабильный» встречается (Рисунок 15) значительно чаще (97,1% или 33 чел.), чем у пациентов на стадиях «стабильный» и «стабильный, репигментация» (27,3% или 3 чел. и 0% или 0 чел. соответственно).



Рисунок 14 – Измененная пигментная сеть

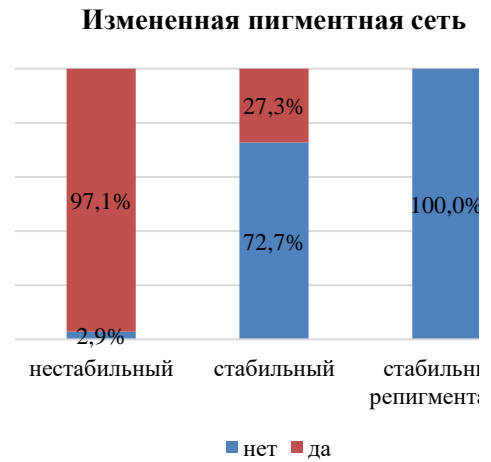


Рисунок 15 – Частота измененной пигментной сети в зависимости от стадии витилиго



Рисунок 16 – Краевая гиперпигментация

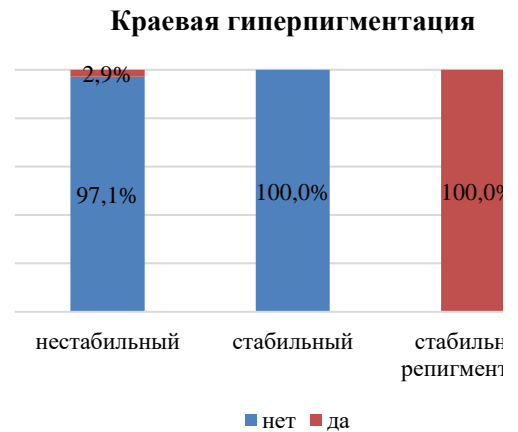


Рисунок 17 – Частота краевой гиперпигментации на разных стадиях витилиго

Краевая гиперпигментация (Рисунок 16) – более интенсивная темная пигментация вокруг депигментированного пятна. У пациентов на стадии «стабильный, репигментация» встречалась (Рисунок 17) значительно чаще (100% или

18 чел.), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный» (2,9% или 1 чел. и 0% или 0 чел. соответственно).

Резкие границы пятна (Рисунок 18) – четкий переход от депигментированной зоны к нормальной окраске кожи. Частота появления резких границ пятна у пациентов на стадии «стабильный» встречалась (Рисунок 19) значительно чаще (72,7% или 8 чел.), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный, репигментация» (5,9% или 2 чел. и 22,2% или 4 чел. соответственно).



Рисунок 18 – Резкие границы пятна

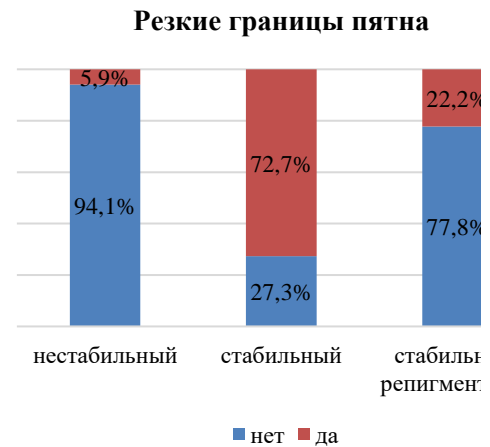


Рисунок 19 – Частота встречаемости резких границ пятна

Размытые границы пятна (Рисунок 20) - плавный переход от здоровой кожи к депигментированной в виде разрежения насыщенности пигмента. Частота появления размытых границ пятна у пациентов на стадии «стабильный» размытые границы пятна встречалась (Рисунок 21) значительно реже (27,3% или 3 чел.), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный, репигментация» (94,1% или 32 чел. и 77,8% или 14 чел. соответственно).



Рисунок 20 – Размытая граница

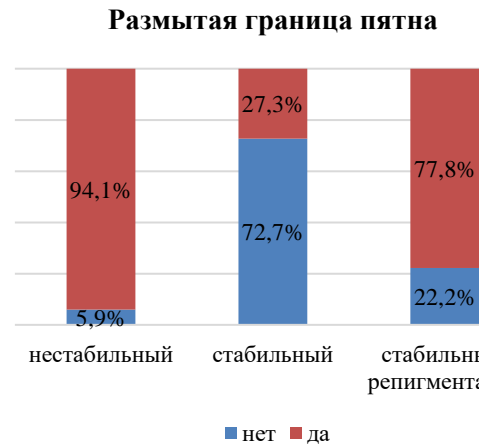


Рисунок 21 – Частота размытой границы

«Островки» пигментации (Рисунок 22) – однородная пигментация цвета здоровой кожи в виде округлых образований внутри депигментированного пятна. Частота появления их внутри пятна у пациентов на стадии «стабильный, репигментация» встречалась (Рисунок 23) значительно чаще (77,8% или 14 чел.), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный» (2,9% или 1 чел. и 18,2% или 2 чел. соответственно).



Рисунок 22 – «Островки» пигментации



Рисунок 23 – Частота встречаемости «островков» пигментации

Феномен микро-Кебнера при витилиго - это появление изоморфных депигментированных полос вдоль линии травмы вокруг пятна витилиго, демонстрирующих появление «хвоста кометы» (Рисунок 24) и звездчатых образований. Звездчатые образования (29,4% или 10 чел.) и хвост кометы (38,2% или 13 чел.) встречались (Рисунок 25) только на стадии «нестабильный» (Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М., 2020).



Рисунок 24 – Хвост кометы

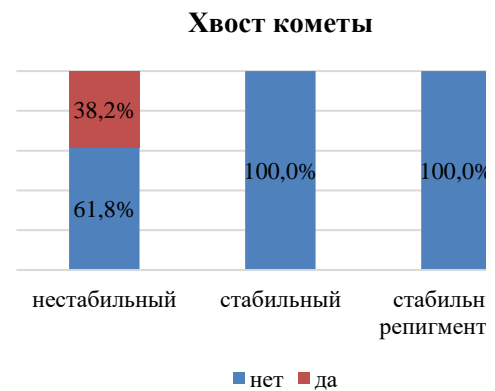


Рисунок 25 – Частота встречаемости «хвост кометы»

Таким образом, для нестабильного процесса (прогрессирование витилиго) характерны ПФП, измененная пигментная сеть, размытые границы пятна, а также специфические структуры – звездчатые образования и «хвост кометы». Для стабильного процесса витилиго характерны ПФД, резкие границы пятна. Для стадии репигментации – краевая гиперпигментация, ПФД, размытая граница пятна, «островки пигментации».

Разработанные паттерны базируются на единичных зарубежных статьях по данной тематике, а также на собственном дерматоскопическом опыте. Полученные данные частично согласуются с некоторыми зарубежными источниками. Так, например, в работе (Kumar Jha et al, 2017) перифолликулярная пигментация в прогрессирующей стадии наблюдалась у 29 (76,3%) из 38 случаев; в стабильной - у 6(15,8%), в стадии репигментации - у 3(7,9%),

перифолликулярная депигментация в прогрессирующей стадии - у 3(7,9%) из 22 случаев, а в стабильной стадии – у 19 (86,4%). В работе Chuh and Zawar (Chuh AA, Zawar V. , 2004) перифолликулярную пигментацию наблюдали в очагово-активном или репигментирующем витилиго. Meng et al (Meng R, Zhao G, Cai RK, 2009) наблюдали перифолликулярную пигментацию у 57 (91,9%) из 62 пациентов с прогрессирующим витилиго и у 22 (62,9%) из 35 со стабильным витилиго.

3.3. Сравнение групп до терапии

3.3.1. Сравнение групп 1 и 2 по неколичественным признакам

Чтобы выяснить, будет ли зависеть результат лечения от различных факторов, необходимо понять, различаются ли группы друг от друга до лечения.

Используемые далее обозначения взяты из Таблицы 10.

Таблица 10 - Обозначения для изучаемых признаков

Признак	Уровни	Обозначения
Группы пациентов по типу лечения	Контрольная	К
	Симвастатин+ УФБ 311 нм	1
	УФБ 311 нм	2
Подгруппы пролеченных пациентов по стадиям заболевания	Прогрессивная	1
	Стабильная	2
Подгруппы пролеченных пациентов по форме витилиго	Генерализованное	1
	Сегментарное	2
	Акрофациальное	3
Подгруппы пролеченных пациентов по форме витилиго	Несегментарное	1
	Сегментарное	2
Период измерения	До	В
	После	А

Продолжение таблицы 10

Признак	Уровни	Обозначения
Норма	-	N
Абсолютное изменение показателя ПОСЛЕ по сравнению с ДО (разность значений ПОСЛЕ и ДО)	-	D_
Относительное изменение показателя ПОСЛЕ по сравнению с ДО (отношение абсолютного изменения к значению ДО)	-	D%_ Dot_
ИЛ 6	-	IL6
ИЛ 10	-	IL10
У-ИФН	-	uIFN
ФНО	-	FNO
МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД	-	Malon
8-ОН-ДЕЗОКСИГУАНОЗИН	-	8ON
СОД	-	SOD
ГЛУТАТИОН	-	GLU
ХОЛЕСТЕРОЛ ОБЩИЙ	-	Holest

В итоговых таблицах относительное изменение показателей приведено, как правило, в %, но в расчетах и на графиках используется показатель в долях от 1.

Таблица 11 – Таблица сопряженности группы исследования и пола

Группа исследования	Численность пациентов, чел.		Всего
	Мужской	Женский	
Контрольная	9	12	21
Симвастатин+УФБ 311 нм	20	29	49
УФБ 311 нм	9	23	32
Всего	38	64	102

В Таблицах 11-12 приведены сопряженности групп по отдельным неколичественным признакам и результаты расчета критерия хи-квадрат. Для статистически значимых различий приводится также показатель силы связи

каждого признака с типом лечения. Расчет выполнен в ПО IBM SPSS Statistics 27.

Таблица 12 – Результат расчета критерия Хи-квадрат для пола

Показатель	Значение	Ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	1,689 ^a	2	0,430
Количество допустимых наблюдений	102		

а. Для числа ячеек 0 (0,0%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число равно 7,82

Таблица 13 – Таблица сопряженности группы по типу лечения и стадии заболевания

Группа исследования	Стадия		Всего
	Прогрессирование	Прогрессирование	
Симвастатин+УФБ 311 нм	28	21	49
УФБ 311 нм	15	17	32
Всего	43	38	81

Таблица 14 – Результат расчета точного критерия Фишера для стадии заболевания

Показатель	Значение	Точная знч. (2-сторонняя)	Точная знч. (1-сторонняя)
Точный критерий Фишера	-	0,495	0,249
Количество допустимых наблюдений	81		

Таблица 15 – Таблица сопряженности группы по типу лечения и формы витилиго

Группа исследования	Форма витилиго			Всего
	Генерализованное	Сегментарное	Акрофациальное	
Симвастатин+УФБ 311 нм	22	13	14	49
УФБ 311 нм	13	8	11	32
Всего	35	21	25	81

Таблица 16 – Результат расчета критерия Хи-квадрат для формы витилиго

Показатель	Значение	Ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	0,311 ^а	2	0,856
Количество допустимых наблюдений	81		

а. Для числа ячеек 0 (0,0%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число равно 8,30

Таблица 17 – Таблица сопряженности группы по типу лечения и сопутствующим заболеваниям

Группа исследования	Группа исследования		Всего
	Симвастатин+УФБ 311 нм	Симвастатин+УФБ 311 нм	
Нет	23	15	38
Другие	8	2	10
Сердечно-сосудистой системы	12	10	22
Щитовидной железы	6	4	10
Сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы	0	1	1
Всего	49	32	81

Таблица 18 – Результат расчета критерия Хи-квадрат для сопутствующих заболеваний

Показатель	Значение	ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	Точная знч. (2-сторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	3,450 ^а	4	0,486	-
Точный критерий Фишера-Фримана-Холтона	3,331			0,514
Количество допустимых наблюдений	81			

а. Для числа ячеек 4 (40,0%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число равно 0,40.

Результаты Таблиц 12-18 показывают, что структуры групп в исследовании по неколичественным признакам статистически значимо не различаются.

Таким образом, группы пациентов с витилиго 1 и 2 статистически однородные. Это означает, что неколичественные признаки не будут влиять на результат терапии.

В таблицах 19-21 ниже показана структура пациентов каждой стадии в каждой группе по неколичественным признакам.

Таблица 19 – Численность пациентов разного пола на каждой стадии по группам

Стадия	Пол	Группа исследования			
		Симвастатин+УФБ+ГКС местно		УФБ+ГКС местно	
		Человек	В % к итогу	Человек	В % к итогу
Прогрессирование	Мужской	12	43	5	33
	Женский	16	57	10	67
	Итого	28	100	15	100
Стабильная	Мужской	8	38	4	24
	Женский	13	62	13	76
	Итого	21	100	17	100

Таблица 20 – Численность пациентов с разной формой витилиго на каждой стадии по группам

Стадия	Форма заболевания	Группа исследования			
		Симвастатин+УФБ+Г КС местно		УФБ+ГКС местно	
		Человек	В % к итогу	Челове к	В % к итогу
Прогрессирование	Генерализованное	17	61	8	53
	Сегментарное	4	14	1	7
	Акрофациальное	7	25	6	40
	Итого	28	100	15	100
Стабильная	Генерализованное	5	24	5	29
	Сегментарное	9	43	7	41
	Акрофациальное	7	33	5	29
	Итого	21	100	17	100

Таблица 21 – Численность пациентов с различными сопутствующими заболеваниями на каждой стадии по группам

Стадия	Сопутствующие заболевания	Группа исследования			
		Симвастатин+УФБ+ГКС местно		УФБ+ГКС местно	
		Человек	В % к итогу	Человек	В % к итогу
Прогрессированное	Нет	13	46	8	53
	Другие	4	14	0	0
	Сердечно-сосудистой системы	5	18	5	33
	Щитовидной железы	6	21	2	13
	Сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы	0	0	0	0
	Итого	28	100	15	100
Стабильная	Нет	10	48	7	41
	Другие	4	19	2	12
	Сердечно-сосудистой системы	7	33	5	29
	Щитовидной железы	0	0	2	12
	Сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы	0	0	1	6
	Итого	21	100	17	100

Результаты расчета критериев для каждой стадии приведены в таблицах ниже.

Таблица 22 – Результаты расчета критерия Фишера для пола

Стадия	р-значение точного критерия Фишера (2-сторонний)
Прогрессирование	0,745
Стабильная	0,486

Таблица 23 – Результаты расчета критерия Фишера-Фримана-Холтона для формы заболевания

Стадия	Значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Точное р-значение (2-стороннее)
Прогрессирование	1,242	0,586
Стабильная	0,265	1,000

Таблица 24 – Результаты расчета критерия Фишера-Фримана-Холтона для сопутствующих заболеваний

Стадия	Значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Точное р-значение (2-стороннее)
Прогрессирование	3,199	0,365
Стабильная	3,723	0,478

Результаты Таблиц 22-24 показывают, что на каждой стадии группы 1 и 2 статистически значимо не различаются по полу пациентов, форме витилиго и сопутствующим заболеваниям.

3.3.2. Сравнение контрольной группы с группами пациентов с витилиго до терапии по референсным значениям лабораторных показателей

Контроль лабораторных показателей по дизайну исследования производился до терапии и после терапии. При этом для контроля была набрана

группа здоровых добровольцев без заболеваний, статистически схожих по полу и возрасту с группами исследования. Проверили показатели на соответствие референсным значениям.

В Таблицах 25-27 ниже приведены структуры групп 1 и 2 и контрольной по соответствию референсным значениям показателей иммунологии и оксидативного статуса до лечения. 95%-доверительный интервал доли вычислен по формуле Клоппера-Пирсона.

Таблица 25 - Описательные статистики всех показателей до и после в контрольной группе (21 человек)

№ п/п	Признак	Размах варьирова ния		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандарт ное откло нение, SD	Медиана, Ме с 95%- ным ДИ	Кoeffициен т вариации, CV, % с 95%-ным ДИ
		Min	Max				
1.	Возраст	30	57	36,5 39,5 42,7	7,4	31 38 39	13,6 18,8 23,3
2.	IL6_B	2,3	7,5	4,3 4,9 5,5	1,5	3,5 5,0 5,2	22,5 30,2 38,1
3.	IL6_A	2,2	7,6	4,2 4,8 5,5	1,6	3,1 5,0 5,1	23,4 32,1 40,3
4.	IL10_B	6	12	8,1 8,6 9,2	1,3	7,7 8,7 8,8	9,5 15,0 19,8
5.	IL10_A	6,2	10,2	7,9 8,4 8,7	1,0	7,8 8,1 8,6	8,0 11,6 15,0
6.	uIFN_B	58	82	66,7 69,6 72,4	6,9	64,0 70,0 70, 0	7,3 9,9 12,4
7.	uIFN_A	56	80	65,5 68,2 70,8	6,4	64,0 70,0 70, 0	6,6 9,4 11,8
8.	FNO_B	2	9,2	4,6 5,4 6,3	2,1	3,8 5,8 6,3	27,4 38,5 48,9
9.	FNO_A	2,6	9	4,6 5,4 6,2	1,9	3,3 5,8 6,0	25,8 34,2 43,1
10.	Malon_B	0,36	1,73	0,79 0,96 1,15	0,43	0,7 0,9 1,2	35,3 44,3 55,2
11.	Malon_A	0,4	1,75	0,79 0,96 1,13	0,41	0,7 0,9 1,2	33,8 42,5 52,2
12.	8ON_B	0,09	0,31	0,15 0,18 0,20	0,07	0,1 0,2 0,2	29,4 37,0 45,6
13.	8ON_A	0,1	0,3	0,14 0,17 0,20	0,06	0,1 0,2 0,2	29,3 36,4 44,4
14.	SOD_B	195	250	211 218 224	14,8	210 216 220	5,0 6,8 8,4
15.	SOD_A	190	246	211 217 222	13,3	210 220 220	4,4 6,2 7,9
16.	GLU_B	580	1328	913 984 1056	170,4	950 995 1020	10,5 17,3 22,9
17.	GLU_A	570	1320	916 985 1058	171,0	950 1000 105 0	11,6 27,4 24,3
18.	Holest_B	3,7	7,1	4,5 4,9 5,2	0,9	3,9 4,8 5,0	13,3 18,6 23,2
19.	Holest_A	3,9	6,5	4,6 4,9 5,2	0,8	4,2 5,0 5,0	12,5 16,1 19,5

Таблица 26 - Описательные статистики всех показателей до и после в группе 1 (49 пациентов)

№ п/п	Признак	Размах варьирования		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме с 95%-ным ДИ	Коэффициент вариации, CV, % с 95%-ным ДИ
		Min	Max				
1.	IL6_B	4	18,6	9,8 10,8 11,7	3,6	9,8 11 11,4	27,1 33,5 40,1
2.	IL6_A	3,8	13,2	7,5 8,1 8,7	2,2	7 8,1 8,8	22,5 27,3 32,0
3.	IL10_B	1	6,9	2,9 3,2 3,6	1,3	2,4 3,3 3,7	33,1 40,4 48,0
4.	IL10_A	4	9,8	7,0 7,3 7,6	1,2	6,9 7,2 7,8	12,5 15,9 19,2
5.	uIFN_B	16	72	47,4 51,7 55,6	14,8	46 54 60	21,9 28,6 34,5
6.	uIFN_A	46	78	64,9 67,0 69,1	7,6	64 68 68	8,4 11,4 14,0
7.	FNO_B	8,2	31,2	16,9 18,8 20,7	7,0	14,6 17,2 21	32,3 37,1 42,4
8.	FNO_A	7	22,6	11,8 12,9 14,0	3,9	10 12,2 14,5	25,8 30,2 34,8
9.	Malon_B	0,67	2,65	1,58 1,70 1,82	0,43	1,7 1,8 1,9	18,3 25,2 31,1
10.	Malon_A	0,61	2,22	1,37 1,48 1,59	0,40	1,3 1,56 1,65	20,6 27,2 33,0
11.	8ON_B	0,09	0,52	0,28 0,30 0,33	0,09	0,28 0,3 0,32	23,7 31,0 37,9
12.	8ON_A	0,06	0,36	0,21 0,23 0,25	0,08	0,2 0,24 0,25	27,9 36,5 44,0
13.	SOD_B	150	185	168 170 173	9	168 170 170	4,1 5,1 6,0
14.	SOD_A	170	269	200 207 214	27	188 198 198	10,5 12,9 14,8
15.	GLU_B	529	1026	662 697 734	130	586 670 670	14,8 18,6 21,6
16.	GLU_A	620	1268	910 942 974	116	890 970 980	8,9 12,4 15,4
17.	Holest_B	3,3	7,2	4,9 5,2 5,5	0,9	4,8 5,2 5,5	15,0 18,1 21,2
18.	Holest_A	3,6	6,0	4,7 4,8 5,0	0,6	4,5 4,9 5,0	9,9 12,0 14,0

Таблица 27 - Описательные статистики всех показателей до и после в группе 2 (32 пациента)

№ п/п	Признак	Размах варьирования		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме с 95%-ным ДИ	Коэффициент вариации, CV, % с 95%-ным ДИ
		Min	Max				
1.	IL6_B	3,5	18,4	7,4 8,5 9,6	3,3	6,3 8,2 9,8	28,7 38,5 48,3
2.	IL6_A	3,0	18,6	6,5 7,5 8,4	2,8	6 7 7	19,9 36,9 48,8
3.	IL10_B	1,8	7,7	3,1 3,6 4,2	1,5	2,45 3,35 4,1	32,3 41,1 49,2
4.	IL10_A	5,0	8,7	6,6 6,9 7,2	0,9	6,8 6,95 7,2	9,9 13,3 16,2
5.	uIFN_B	38,0	72,0	55,9 59,5 63,1	10,7	58 63 65	12,7 18,0 22,0
6.	uIFN_A	48,0	78,0	65,1 67,4 69,5	6,6	65 68 70	6,4 9,7 12,6
7.	FNO_B	5,2	31,8	13,4 15,6 17,9	6,8	10,5 14,5 16,65	35,5 43,3 52,7

Продолжение Таблицы 27

8.	FNO_A	6,0	27,2	10,8 12,6 14,5	5,4	9,2 10,7 14,1 5	31,3 42,4 50,7
9.	Malon_B	0,54	2,40	1,3 1,5 1,6	0,54	1,3 1,6 1,8	27,7 36,9 45,0
10.	Malon_A	0,42	2,12	1,2 1,3 1,5	0,49	1,1 1,3 1,6	28,3 36,4 44,1
11.	8ON_B	0,10	0,38	0,25 0,27 0,30	0,06	0,25 0,28 0,3 1	16,7 23,3 29,8
12.	8ON_A	0,10	0,32	0,21 0,24 0,26	0,06	0,20 0,24 0,2 7	19,7 26,4 32,4
13.	SOD_B	159	198	174 177 181	10	173 178 180	4,2 5,5 6,7
14.	SOD_A	165	230	188 193 198	14	188 196 198	5,4 7,4 9,3
15.	GLU_B	528	1020	684 734 786	149	625 690 730	16,8 20,3 24,0
16.	GLU_A	649	1150	840 882 925	123	820 885 970	11,0 13,9 16,7
17.	Holest_B	3,5	7,2	4,6 4,8 5,1	0,7	4,4 4,9 5,1	10,3 15,4 19,5
18.	Holest_A	4,0	7,0	4,6 4,8 5,1	0,7	4,4 5,0 5,0	9,2 13,6 17,4

В контрольной группе статистически значимых отклонений от референсных значений показателей до терапии не наблюдалось.

В группах пациентов с витилиго наблюдались значимые отклонения от референсных значений до терапии по следующим показателям:

- ИЛ6 был повышен у 40 (82%) ДИ[68;91] в 1 группе; у 18 (56%) ДИ [38;74] во 2 группе;
- у-ИФН повышен у 40 (82%) ДИ[68;91] в 1 группе; у 21 (66%) ДИ [47;82] во 2 группе;
- ФНО-а повышен у 49 (100%) ДИ[93;100] в 1 группе; у 29 (91%) ДИ [75;98] во 2 группе;
- малоновый диальдегид повышен у 36 (74%) ДИ[59;85] в 1 группе; у 12 (38%) ДИ [21;56] во 2 группе.

Повышение данных показателей у пациентов с витилиго может быть диагностически важным для постановки диагноза и назначения дальнейшей терапии.

Наши полученные данные по цитокину ИЛ6 и ФНО-альфа согласуются с показателями в диссертационной работе Бабешко О.А. (Бабешко О.А., 2013). Повышенные показатели малонового диальдегида также были в работе

Герейхановой Л.Г. (Герейханова Л.Г., 2018), показатели СОД также достоверно не отличались от показателей здоровых. Однако по показателю 8-оксо-ДГ мы не получили статистически значимых отклонений.

Таким образом, показатели ИЛ6, у-ИФН, ФНО-а, малоновый диальдегид возможно использовать в качестве вспомогательной лабораторной диагностики витилиго.

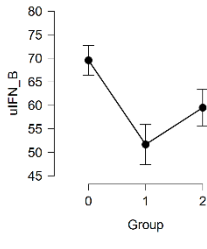
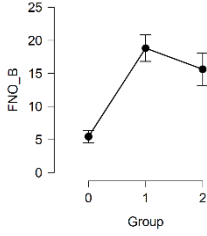
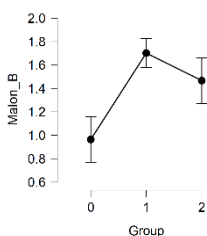
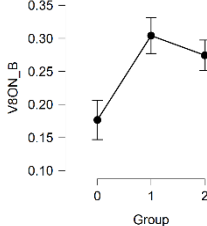
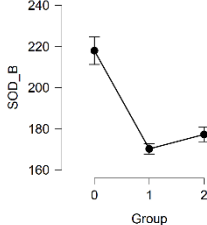
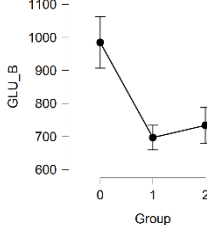
3.3.3. Анализ показателей цитокинового и оксидативного профилей до терапии в исследуемых и контрольной группах по сравнению друг с другом

Далее мы посмотрели, отличаются ли группы с витилиго от пациентов контрольной группы по лабораторным показателям, независимо от референсных значений.

Таблица 28 - Результаты попарных апостериорных сравнений показателей иммунологии и оксидативного статуса в контрольной и исследуемых группах до лечения

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравнимые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизованный эффект по Коэну	Скорректированная значимость P_{holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95%-ыми ДИ*
IL6						
0	4,3 4,9 5,5	0 и 1	4,6 5,9 7,1	1,9	$5,8 \cdot 10^{-10}$	
1	9,8 10,8 11,7	0 и 2	2,3 3,6 5,0	1,3	$2,1 \cdot 10^{-4}$	
2	7,4 8,5 9,6	1 и 2	0,5 2,3 3,8	0,7	0,002	
IL10						
0	8,1 8,6 9,2	0 и 1	4,7 5,4 6,0	4,1	$6,7 \cdot 10^{-27}$	
1	2,9 3,2 3,6	0 и 2	4,2 5,0 5,8	3,5	$9,6 \cdot 10^{-23}$	
2	3,1 3,6 4,2	1 и 2	-0,4 -1,1 0,1	-0,3	0,202	

Продолжение Таблицы 28

uIFN									
0	67 70 72		0 и 1	13 18 23	1,4	$6,2 \cdot 10^{-7}$			
1	47 52 56		0 и 2	6 15 10	1,1	0,009			
2	56 60 63		1 и 2	2 8 13	0,6	0,009 $BF_{10}=4$			
FNO**									
0	4,6 5,4 6,2		0 и 1	11,4 13,3 15,5	2,2	$4,3 \cdot 10^{-12}$			
1	16,9 18,8 20,7		0 и 2	7,9 10,1 12,6	1,9	$3,1 \cdot 10^{-9}$			
2	13,4 15,6 17,9		1 и 2	0,2 3,2 6,2	0,5	0,047 $BF_{10}=1,4$			
Malon									
0	0,79 0,96 1,15		0 и 1	0,52 0,73 0,95	1,7	$7,4 \cdot 10^{-8}$			
1	1,58 1,70 1,82		0 и 2	0,23 0,54 0,76	1,0	$4,4 \cdot 10^{-4}$			
2	1,3 1,5 1,6		1 и 2	0,02 0,20 0,44	0,5	0,029 $BF_{10}=1,8$			
8ON									
0	0,15 0,18 0,20		0 и 1	0,08 0,12 0,16	1,5	$6,5 \cdot 10^{-8}$			
1	0,28 0,30 0,33		0 и 2	0,06 0,10 0,13	1,5 бoл	$7,9 \cdot 10^{-5}$			
2	0,25 0,27 0,30		1 и 2	-0,0 0,03 0,06	0,4	0,107			
SOD									
0	211 218 224		0 и 1	41 48 55	4,4	$1,9 \cdot 10^{-31}$			
1	168 170 173		0 и 2	34 41 48	3,4	$1,6 \cdot 10^{-24}$			
2	174 177 181		1 и 2	3 7 11	0,8	0,004			
GLU									
0	913 984 1056		0 и 1	196 290 362	2,0	$4,9 \cdot 10^{-11}$			
1	662 697 734		0 и 2	152 252 332	1,6	$3,1 \cdot 10^{-8}$			
2	684 734 786		1 и 2	-111 -35 19	-0,3	0,265			

*0 – контрольная группа.

**Апостериорные попарные сравнения выполнены с помощью непараметрического критерия Данна с коррекцией на множественные сравнения Холма

Результаты Таблицы 28 показывают, что до лечения пациенты с витилиго из группы 1 и 2 высоко статистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от контрольной группы, эффект различий большой и очень большой. Исключение составляет показатель у-ИФН.

Также получили, что пациенты с витилиго в группах различаются между собой до лечения:

- на уровне значимости 0,005 по показателям ИЛ6 и СОД (однако, эффект различий слабый).

- На уровне 0,05 – по показателям у-ИФН, ФНО, малоновый (свидетельство в пользу альтернативной гипотезы пренебрежимо малое), эффект различий слабый. Не различаются пациенты с витилиго группы 1 и 2 между собой по показателям ИЛ10, 8-ОН, глутатион. Однако полученные различия имеют слабый эффект, поэтому далее считаем, что группы с витилиго статистически однородные.

Таким образом, пациенты с витилиго из 1 и 2 группы статистически однородны по лабораторным показателям. Пациенты с витилиго, несмотря на референсные значения, статистически значимо по всем исследуемым лабораторным показателям, кроме у-ИФН отличаются от контрольной группы здоровых добровольцев.

3.4. Сравнение групп после терапии

3.4.1. Сравнение контрольной группы с группами пациентов с витилиго после терапии по референсным значениям лабораторных показателей

У пациентов с витилиго до назначения терапии были обнаружены отклонения от референсных значений по показателям ИЛ6, у-ИФН, ФНО-а,

малоновый диальдегид. После терапии мы изучили повторно лабораторные показатели на соответствие референсным значениям.

Таблица 29 - Результаты расчета критерия Мак-Немара для всех признаков во всех группах

Группа исследования	Точная знч, (2-сторонняя) критерия Мак-Немара
ИЛ6	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,004
УФБ 311 нм	0,453
ИЛ10	
Контрольная	0,500
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,500
УФБ 311 нм	-
У-ИФН	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,000
УФБ 311 нм	0,003
ФНО	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,125
УФБ 311 нм	1,000
Малоновый диальдегид	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,000
УФБ 311 нм	1,000
8-ОН-дезоксигуанозин	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,041
УФБ 311 нм	0,031
СОД	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,424
УФБ 311 нм	0,250
Глутатион	
Контрольная	1,000
Симвастатин+УФБ 311 нм	0,219
УФБ 311 нм	0,250

Результаты Таблицы 29 показывают, что с точки зрения структуры по соответствию референсным значениям после лечения по сравнению с до произошли статистически значимые изменения:

– в группе 1 по ИЛ6, у-ИФН, малоновый диальдегид на уровне значимости 0,005. Изменения по показателю 8-ОН-дезоксигуанозин значимы только на уровне 0,05;

– в группе 2 по показателю у-ИФН на уровне значимости 0,005. Изменения по показателю 8-ОН-дезоксигуанозин значимы только на уровне 0,05.

По остальным показателям в пролеченных группах изменений в структуре по соответствию/несоответствию референсным значениям не произошло.

В контрольной группе статистически значимых изменений в структуре по соответствию/несоответствию референсным значениям не произошло ни по одному показателю.

3.4.2. Сравнение динамики уровней циркулирующих цитокинов и показателей оксидативного статуса до и после терапии в контрольной группе здоровых добровольцев и исследуемых группах

Всем пациентам с витилиго $n=81$ и здоровым добровольцам $n=21$ по дизайну научно-квалификационной работы были проведены лабораторные исследования показателей оксидативного и цитокинового статусов до начала терапии и после терапии. Ниже приводим результаты динамики этих показателей попарно в исследуемых группах в зависимости от схемы терапии.

Таблица 30 - Результаты расчета парных критериев Стьюдента и Вилкоксона для зависимых выборок (до и после лечения) в группе 1 (49 пациентов)

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				p-значение	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Средняя разность, MD*	Стандартизованный эффект по Козну*		
	До лечения, M _B	После лечения, M _A				
IL6	9,8 10,8 11,7	7,5 8,1 8,7	2,1 2,7 3,3	0,9 1,3 1,6	1,4·10 ⁻¹¹	
IL10	2,9 3,2 3,6	7,0 7,3 7,6	3,6 4,0 4,5	1,8 2,4 2,9	1,5·10 ⁻²¹	
uIFN	47,4 51,7 55,6	64,9 67,0 69,1	11,8 15,3 18,8	0,9 1,3 1,6	1,6·10 ⁻¹¹	
FNO	16,9 18,8 20,7	11,8 12,9 14,0	4,7 5,9 7,1	1,0 1,4 1,8	2,8·10 ⁻¹³	
			4,4 5,5 6,8	1,0 1,0 1,0		
Malon	1,58 1,70 1,82	1,37 1,48 1,59	0,17 0,23 0,28	0,8 1,2 1,6	4,9·10 ⁻¹¹	
8ON	0,28 0,30 0,33	0,21 0,23 0,25	0,06 0,07 0,09	0,8 1,1 1,5	3,9·10 ⁻¹⁰	
			0,06 0,07 0,09	0,9 1,0 1,0	6,8·10 ⁻⁹	
SOD	168 170 173	200 207 214	29 37 44	1,0 1,4 1,8	4,5·10 ⁻¹³	
			26 33 43	1,0 1,0 1,0	1,1·10 ⁻⁹	
GLU	662 697 734	910 942 974	213 245 276	1,7 2,2 2,7	2,2·10 ⁻²⁰	

Продолжение Таблицы 30

Holest	4,9 5,2 5,5	4,7 4,8 5,0	0,24 0,37 0,51	0,5 0,8 1,1	1,2·10 ⁻⁶	
--------	-------------	-------------	----------------	-------------	----------------------	--

*Для показателей FNO, 8ON и SOD при расчете рангового критерия Вилкоксона приведена оценка медианы разности Ходжеса-Лемана.

**Для показателей FNO, 8ON и SOD при расчете рангового критерия Вилкоксона приведен ранговый бисериальный коэффициент корреляции.

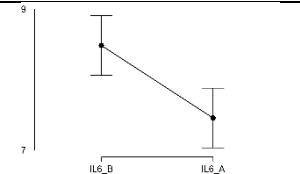
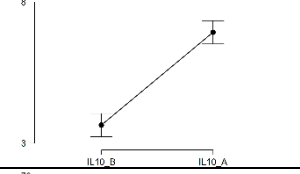
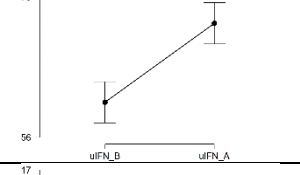
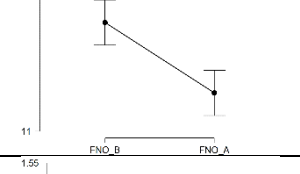
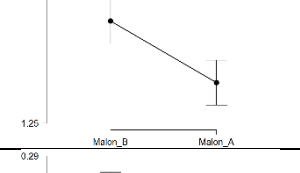
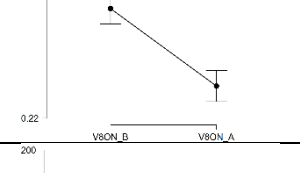
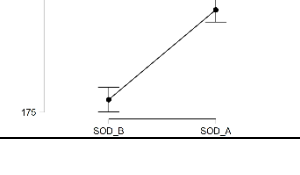
Результаты Таблицы 30 показывают, что в группе 1 с включением симвастатина наблюдаются высоко статистически значимые изменения после лечения по сравнению с до по всем показателям: т.е. средние/медианные значения после статистически значимо на уровне 0,005 отличаются от соответствующих значений до. При этом большой эффект различий наблюдается у показателей глутатион и ИЛ10; средний эффект различий – СОД и ФНО-а, у остальных показателей эффект различий слабый.

Это означает, что симвастатин в комплексе с УФБ-311 нм терапии повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10 и снижает уровень провоспалительного ФНО-а. Также нормализует уровни глутатиона и СОД.

Выявленные в ходе исследования клинические эффекты обусловлены в основном сокращением количества рекрутированных лимфоцитов в очаге воспаления, причиной которого стало подавление симвастатином экспрессии молекул адгезии клеток тканей (Zapolska-Downar D. et al., 2004) и аккумуляции в периферическом кровяном русле цитокинов ФНО-а и ИЛ-10 (продуцируемые Т-лимфоцитами). Вероятно, назначение ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (симвастатина) оказывает прямое стимулирующее действие на Th2-лимфоциты, опосредованное активацией STAT6. Этот эффект может объяснить выявленную в настоящем исследовании повышенную продукцию ИЛ-10. Также симвастатин в комплексе с УФБ-311 нм терапии повышает уровень антиоксидантной системы, а именно глутатиона и супероксиддисмутазы.

Показатели глутатиона и СОД могут быть использованы в качестве контроля оксидативного статуса в процессе лечения.

Таблица 31 - Результаты расчета парного критерия Стьюдента для зависимых выборок (до и после лечения) в группе 2 (32 пациента)

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Средняя разность, MD	Стандартизированные эффект по Козну		
	До лечения, M _B	После лечения, M _A				
IL6	7,4 8,5 9,6	6,5 7,5 8,4	0,4 1,0 1,6	0,2 0,6 1,0	0,001	
IL10	3,1 3,6 4,2	6,6 6,9 7,2	2,7 3,3 3,9	1,4 2,0 2,6	$1,1 \cdot 10^{-12}$	
uIFN	55,9 59,5 63,1	65,1 67,4 69,5	5,0 7,9 10,8	0,5 1,0 1,4	$4,8 \cdot 10^{-6}$	
FNO	13,4 15,6 17,9	10,8 12,6 14,5	1,6 3,0 4,4	0,4 0,8 1,2	$9,3 \cdot 10^{-5}$	
Malon	1,3 1,5 1,6	1,2 1,3 1,5	0,06 0,13 0,20	0,3 0,7 1,1	$4,0 \cdot 10^{-4}$	
8ON	0,25 0,27 0,30	0,21 0,24 0,26	0,03 0,04 0,05	0,8 1,3 1,7	$4,2 \cdot 10^{-8}$	
SOD	174 177 181	188 193 198	13 16 19	1,3 1,9 2,4	$8,2 \cdot 10^{-12}$	

Продолжение Таблицы 31

GLU	684 734 786	840 882 925	92 148 205	0,5 0,9 1,4	$7,8 \cdot 10^{-6}$	
Holest	4,6 4,8 5,1	4,6 4,8 5,1	-0,1 0,0 0,1	-0,3 0,0 0,4	0,900	

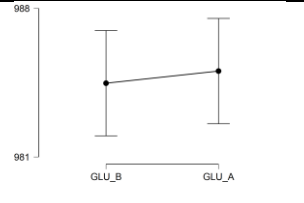
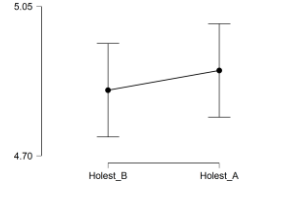
Результаты Таблицы 31 показывают, что в группе 2 наблюдаются высоко статистически значимые изменения после лечения по сравнению с до по всем показателям, кроме холестерина. Средние/медианные значения после статистически значимо на уровне 0,005 отличаются от соответствующих значений до. При этом большой эффект различий наблюдается только у показателя ИЛ10; средний эффект различий – СОД и ФНО, у остальных показателей эффект различий слабый. Уровень холестерина у пациентов группы 2 после лечения не изменился. Из таблицы следует, что терапия УФБ-лучами 311 нм приводит к нормализации показателей иммунных нарушений, однако меньший по сравнению с 1 группой. Данные свидетельствуют о хорошем терапевтическом эффекте при терапии УФБ 311нм во 2 группе и в качестве контроля за терапией могут быть использованы показатели СОД.

Для оценки контроля лабораторных показателей мы изучили полученные лабораторные результаты контрольной группы здоровых добровольцев. Данный контроль осуществлялся с целью нахождения взаимосвязей между терапией и динамикой лабораторных данных. Оценивали изменения в лабораторных показателях без какого-то либо воздействия. Результаты изменений показателей до и после в группе здоровых добровольцев с интервалом 4 месяца отражены в Таблице 32.

Таблица 32 – Динамика лабораторных показателей до и после в контрольной группе (21 человек)

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				Р-значение точное	Средние значения с 95%-ДИ ДО и ПОСЛЕ
	Среднее значение		Средняя разность, MD*	Стандартизованный эффект по Коэну, SES**		
	До лечения, M _B	После лечения, M _A				
IL6	4,3 4,9 5,5	4,2 4,8 5,5	-0,07 0,05 0,17	-0,23 0,20 0,63	0,331	
IL10	8,1 8,6 9,2	8,1 8,6 9,2	-0,07 0,27 0,60	-0,08 0,36 0,80	0,105	
			-0,05 0,20 0,60	-0,1 0,4 0,8	0,148	
uIFN	66,7 69,6 72,4	65,5 68,2 70,8	0,45 1,33 2,21	0,21 0,69 1,16	0,011, BF _{10max} =9,4	
FNO	4,6 5,4 6,3	4,6 5,4 6,2	-0,18 0,04 0,26	-0,35 0,08 0,51	0,722	
Malon	0,79 0,96 1,15	0,79 0,96 1,15	-0,01 0,00 0,02	-0,34 0,09 0,52	0,698	
			-0,02 0,00 0,03	-0,6 -0,1 0,4	0,813	
8ON	0,15 0,18 0,20	0,14 0,17 0,20	0,00 0,01 0,01	-0,07 0,37 0,81	0,115	
SOD	211 218 224	211 217 222	-1,53 1,29 4,10	-0,23 0,21 0,64	0,366	

Продолжение Таблицы 32

GLU	913 984 1056	916 985 1058	-4,08 -0,57 2,94	-0,50 -0,07 0,36	0,754	
Holest	4,5 4,9 5,2	4,6 4,9 5,2	-0,20 -0,05 0,11	-0,56 -0,14 0,30	0,562	

*Для показателей IL10 и Malon при расчете рангового критерия Вилкоксона приведена оценка медианы разности Ходжеса-Лемана.

**Для показателей IL10 и Malon при расчете рангового критерия Вилкоксона приведен ранговый бисериальный коэффициент корреляции (значения до 0,1 говорят о ничтожном эффекте, 0,1 – слабый эффект, 0,3-средний, 0,5 – большой).

Результаты Таблицы 32 показывают, что только по показателю uIFN наблюдается статистически значимое на уровне 0,05 изменения после лечения. 95%-ый доверительный интервал средней разности не покрывает нулевое значение, но стандартизированный эффект различий пренебрежимо малый, а фактор Байеса говорит об умеренном (слабом) свидетельстве в пользу альтернативной гипотезы. Таким образом, это предварительный результат, требующий дополнительных исследований в группе большей численности.

По остальным показателям в контрольной группе статистически значимых различий после по сравнению с до не выявлено. Исходя из статистических данных, можем сделать вывод, что лабораторные показатели в контрольной группе не претерпели статистически значимых изменений по истечению срока исследования (4 месяца).

Таким образом, лабораторные показатели ИЛ10, ФНО, СОД, ГЛУ могут быть использованы для контроля терапии комбинированным методом УФБ 311нм+симвастатин.

По проведенному исследованию можно сделать вывод, что разработанная комбинация симвастатин и УФБ 311 нм оказал высокую эффективность и

безопасность, нормализацию и тенденцию к нормализации показателей цитокинового и оксидативного профилей, что отражает патогенетический механизм терапии (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Плейотропные эффекты статинов

3.4.3. Анализ показателей цитокинового и оксидативного профилей после терапии в исследуемых и контрольной группах по сравнению друг с другом

Далее мы проанализировали лабораторные показатели после терапии во всех группах относительно друг друга. Оценивали будут ли отличаться пролеченные пациенты с витилиго от контрольной группы.

Таблица 33 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей иммунологии и оксидативного статуса в контрольной и пролеченных группах после лечения

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравниваемые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Коэну	Скорректированная значимость p_{holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95%-ыми ДИ*
IL6**						
0	4,2 4,8 5,5	0 и 1	2,4 3,2 4,2	1,6	$1,5 \cdot 10^{-7}$	
1	7,5 8,1 8,7	0 и 2	1,7 2,6 4,1	1,2	$1,7 \cdot 10^{-4}$	
2	6,5 7,5 8,4	1 и 2	-0,8 0,6 1,6	0,3	0,070	
IL10						
0	7,9 8,4 8,7	0 и 1	4,7 5,4 6,0	0,97	$3,3 \cdot 10^{-4}$	
1	7,0 7,3 7,6	0 и 2	4,2 5,0 5,8	1,5	$1,5 \cdot 10^{-5}$	
2	6,6 6,9 7,2	1 и 2	-0,4 -1,1 0,1	0,3	0,145	
FNO						
0	4,6 5,4 6,2	0 и 1	11,4 13,3 15,5	2,2	0,000	
1	11,8 12,9 14,0	0 и 2	7,9 10,1 12,6	1,7	$4,5 \cdot 10^{-8}$	
2	10,8 12,6 14,5	1 и 2	0,2 3,2 6,2	0,1	0,791	
Malon						
0	0,79 0,96 1,13	0 и 1	0,30 0,51 0,72	1,3	$4,1 \cdot 10^{-5}$	
1	1,37 1,48 1,59	0 и 2	0,12 0,38 0,61	0,8	0,005	
2	1,2 1,3 1,5	1 и 2	-0,07 0,14 0,37	0,3	0,157	
8ON						
0	0,14 0,17 0,20	0 и 1	0,02 0,06 0,10	0,7	0,006 $BF_{10}=8,5$	
1	0,21 0,23 0,25	0 и 2	0,03 0,07 0,10	1,0	0,006 $BF_{10}=60$	
2	0,21 0,24 0,26	1 и 2	-0,04 -0,01 0,03	0,1	0,723	
SOD						
0	211 217 222	0 и 1	0 10 19	0,4	0,084	
1	200 207 214	0 и 2	16 23 31	1,7	$3,9 \cdot 10^{-4}$	
2	188 193 198	1 и 2	6 14 24	0,6	0,009 $BF_{10}=5,3$	

Продолжение Таблицы 33

GLU						
0	916 985 1058	0 и 1	-42 44 114	0,3	0,208	
1	910 942 974	0 и 2	5 105 178	0,7	0,019 BF ₁₀ =3,7	
2	840 882 925	1 и 2	6 59 113	0,5	0,098	

*0 – контрольная группа.

**Апостериорные попарные сравнения выполнены с помощью непараметрического критерия Данна с коррекцией на множественные сравнения Холма

Результаты Таблицы 33 показывают, что после лечения пролеченные группы 1 и 2 высоко статистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от контрольной группы по показателям ИЛ6 (эффект различий большой и средний соответственно) и ФНО (эффект различий большой), это означает, что показатели не стали сравнимы с показателями контрольной группы здоровых добровольцев. Произошли изменения по показателю ИЛ10 (эффект различий слабый и средний), то есть проведенная терапия в обеих группах повысила противовоспалительный цитокин, он стал практически сравним с показателями здоровых добровольцев, при этом в 1 группе более выраженные изменения; малоновый диальдегид (эффект различий средний и слабый). По показателю СОД (только группа 2 отличается от контрольной, эффект различий большой), это означает, что терапия в первой группе оказала положительный эффект на антиоксидантную защиту, нормализовав показатели до уровня показателей контрольной группы здоровых добровольцев, во второй же группе монотерапии УФБ 311 нм такого изменения не произошло. По показателям 8 оксо-ДГ и ГЛУ нет достоверных различий, и это указывает на то, что пролеченные группы пациентов не отличаются от данных контрольной группы. Данные указывают на то, что включение симвастатина в комплексную терапию витилиго достоверно повышает уровень глутатиона и супероксиддисмутазы, снижает маркеры повреждения – 8 оксо-ДГ, малоновый диальдегид, повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10. Так как

по ИФН-гамма не было различий до терапии, исключили данный показатель и после терапии.

Таким образом, проведенная терапия в обеих группах имела положительный лечебный эффект по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Однако, пациенты, пролеченные разработанный схемой «симвастатин и УФБ 311 нм», имели более лучший эффект по сравнению с монотерапией УФБ 311 нм по следующим показателям: ИЛ 10, СОД, по показателям ГЛУ и 8-оксо-ДГ имели сравнимый результат. Данные показатели имеют важное диагностическое значение при терапии, разработанной комбинированной схемой симвастатин+УФБ 311 нм.

3.5. Оценка клинических результатов лечения пациентов с витилиго

3.5.1. Оценка клинических результатов сразу после лечения в группах 1 и 2

Таблица 34 – Результаты терапии в группах

Признак	Группы	Численность, человек	В процентах от общей численности, с 95%-ным ДИ
1 группа пациентов (49 человек)			
Результат лечения	Нет	11	11,8 22,4 36,6
	Улучшение	32	50,4 65,3 78,3
	Выздоровление	6	4,6 12,2 24,8
2 группа пациентов (32 человека)			
Результат лечения	Нет	14	26,4 43,8 62,3
	Улучшение	17	34,7 53,1 70,9
	Выздоровление	1	0,1 3,1 16,2

Оценивали результаты терапии (Таблица 34) по стабилизации процесса, по уменьшению площади очагов, по появлению очагов репигментации. Выздоровление или выраженный терапевтический эффект наблюдали при 75%-

100% репигментации очагов и уменьшении их в размерах, улучшение констатировали при стабилизации процесса и репигментации очагов на 25-75%, отсутствие эффекта от терапии оценивали, если процесс не стабилизировался, а репигментация была менее 25%.

Так, в первой группе после 4 месяцев комбинированной терапии витилиго симвастатином и УФБ 311 нм положительные результаты терапии наблюдались у 40 (81,6%) пациентов группы (выздоровление наблюдали у 6 (12,2%), улучшение у 32 (65,3%) пациентов). Отсутствовал эффект от терапии у 11 (22,4%). Ухудшение патологического процесса витилиго мы не наблюдали ни у одного пациента из группы. Каких-либо побочных эффектов от терапии пациенты не отмечали. Длительность лечения при выраженном положительном эффекте у пациентов составила 4 месяца приема симвастатина и 2 курсов УФБ 311 нм (в среднем 12 нед).

Анализ результатов лечения пациентов 2 группы показал, что положительные результаты отмечались у 18 (56,2%), в том числе у 1 (3,1%) пациента отмечался выраженный положительный эффект. Улучшение проявилось в виде появления выраженной диффузной и точечной репигментации в центре и периферии очагов витилиго, уменьшении площади очагов на 25–75%, такой процесс отмечался у 17 (53,1%) пациентов. Отсутствовал эффект от проводимой терапии у 14 (43,8%) пациентов. Минимальный ответ на терапию или отсутствие наблюдали в основном у пациентов с сегментарной и акрофациальной формами. На Рисунке 27 показаны различия в результатах лечения 1 и 2 группы.

Также провели анализ взаимосвязи стадий (прогрессирование, стабильная) с результатом терапии с целью выяснения, различается ли результат у пациентов с разной стадией заболевания.

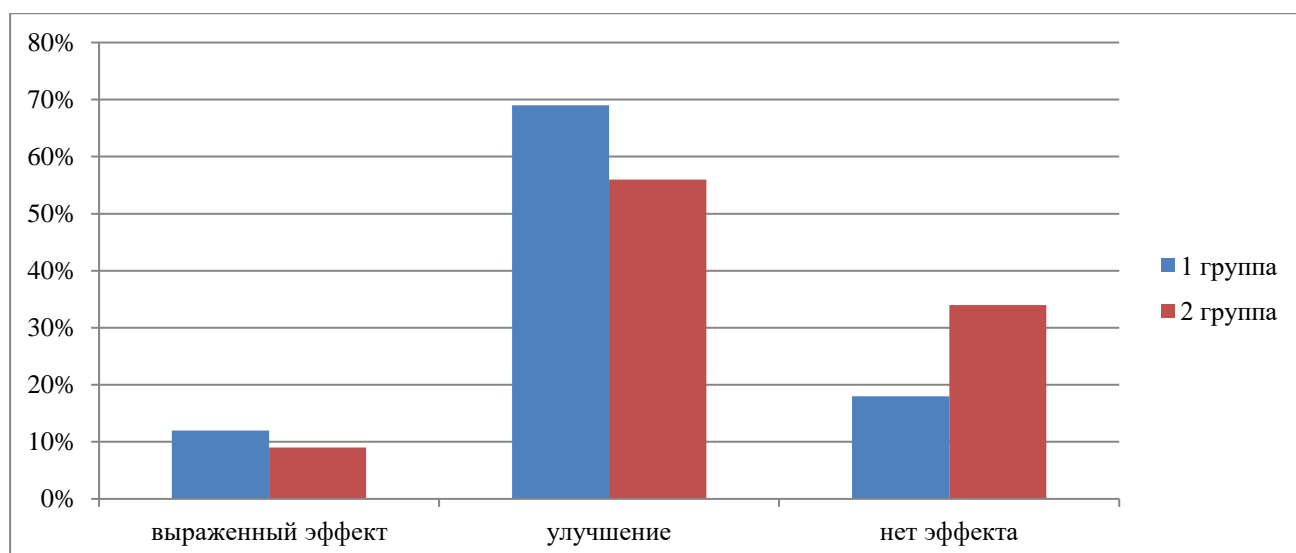


Рисунок 27 – Сравнение клинических результатов терапии в 1 и 2 группе

Ниже приведена Таблица 35 сопряженности стадии и результата лечения в каждой группе и в целом по всем пациентам.

Таблица 35 – Численность пациентов на разных стадиях заболевания по результатам лечения

Группа	Стадия	Результат						Всего	
		Нет		Улучшение		Выздоровление		Пациен тов, чел.	В % к численно сти пациен то в стадии
		Пациен тов, чел.	В % к численно сти пациен то в стадии	Пациен тов, чел.	В % к численно сти пациен то в стадии	Пациен тов, чел.	В % к численно сти пациен то в стадии		
Симвастат ин+ УФБ+ГКС местно	Прогрессиرو вание	3	11	19	68	6	21	28	100
	Стабильная	8	38	13	62	0	0	21	100
	Итого	11	22	32	65	6	12	49	100
УФБ+ГКС местно	Прогрессиرو вание	3	20	11	73	1	7	15	100
	Стабильная	11	65	6	35	0	0	17	100
	Итого	14	44	17	53	1	3	32	100
Всего	Прогрессиرو вание	6	14	30	70	7	16	43	100
	Стабильная	19	50	19	50	0	0	38	100
	Итого	25	31	49	60	7	9	81	100

Для оценки тесноты связи между стадией и результатов рассчитан коэффициент сопряженности V Крамера, 95% доверительные интервалы рассчитаны методом бутстреп. Расчет выполнен в ПО IBM SPSS Statistics. Фактор Байеса (для полиномиального распределения) вычислен в ПО JASP.

Таблица 36 – Результаты расчета критериев для таблиц сопряженности

Группа исследования	Показатель	Значение	Точное р-значение, фактор Байеса BF_{10}
Симвастатин+УФБ+ГКС местно (49 пациентов)	Точный критерий Фишера-Фримана-Холтона	8,423	0,014 $BF_{10}=13,7$
	Коэффициент сопряженности V Крамера с 95% ДИ	0,24 0,42 0,62	0,014
УФБ+ГКС местно (32 пациента)	Точный критерий Фишера-Фримана-Холтона	6,764	0,020 $BF_{10}=5,3$
	Коэффициент сопряженности V Крамера 95% ДИ	0,17 0,47 0,75	0,020
Все пациенты, без разделения на группы	Точный критерий Фишера-Фримана-Холтона	16,271	0,000
	Коэффициент сопряженности V Крамера 95% ДИ	0,28 0,44 0,62	0,000

Результат Таблицы 36 показывает, что, если рассматривать результаты лечения в целом, в каждой группе различия в результатах по стадиям лечения статистически значимы на уровне 0,05. При этом в группе 1 сильное свидетельство в пользу альтернативной гипотезы, в группе 2 – умеренное (слабое) свидетельство. По пациентам в целом различия высоко статистически значимые, убедительное свидетельство в пользу альтернативной гипотезы. Значение коэффициента Крамера показывает, что сила взаимосвязи между стадией и результатом лечения в группе 1 и по пациентам в целом средняя, в группе 2 – слабая.

Таким образом, пациенты 1 группы с прогрессирующей стадией лучше поддаются терапии симвастатином и УФБ 311нм.

Также оценивали переносимость проводимой терапии и наблюдали за побочными явлениями. Так, все пациенты отмечали хорошую переносимость проводимой терапии. В исследуемой группе у пациентов, принимающих симвастатин, были краткосрочные явления со стороны пищеварительной системы в виде тошноты, боли в животе ($n=5$; 10%), со стороны ЦНС в виде головной боли

(n=7;14%). Из побочных эффектов обеих групп были ожидаемые на проводимую фототерапию, такие как эритема (n=18;22%), сухость кожи (n=26; 32%), зуд (n=9; 11%).

Побочные явления были прогнозируемые, быстро проходили и не требовали прекращения терапии.

3.5.2. Ближайшие результаты проводимой терапии

При анализе ближайших результатов лечения (в течение 6 месяцев) у пациентов, получавших комбинированную терапию симвастатина и УФБ 311 нм позволило сформулировать ряд выводов. Спустя 3 месяца с момента начала лечения репигментация была отмечена у 95% участников исследования, т.е. у 38 из 40 человек. Результаты сохранялись на протяжении всего эксперимента. Пациенты, входящие в группу испытуемых с моно-терапией (2 группа) лишь облучением УФБ 311нм, через 3 месяца показали также 95%-ную эффективность (20 из 21 чел.), к концу исследовательского наблюдения показатель снизился до 86% (18 из 21 чел.). Наглядные данные представлены на Рисунке 28.

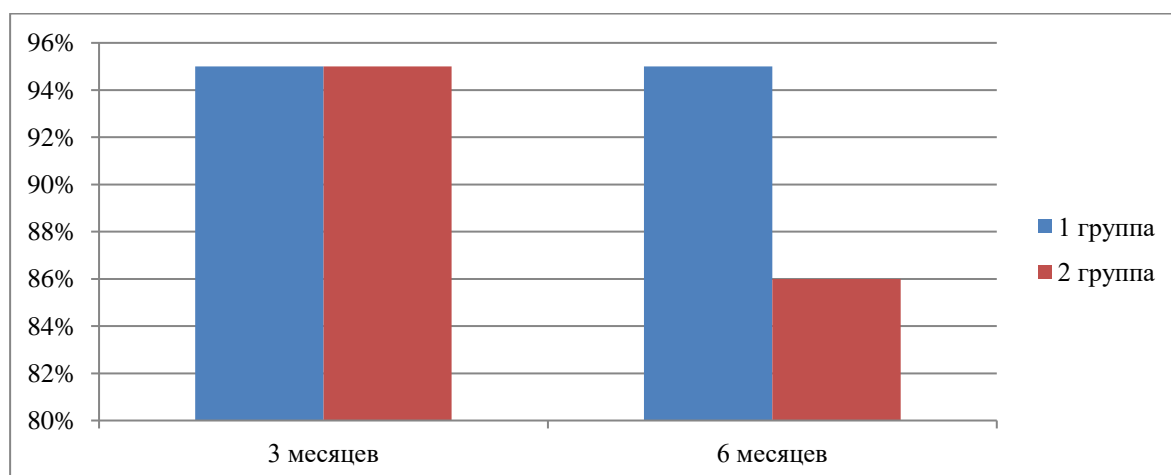


Рисунок 28 – Сравнение отдаленных результатов лечения в обеих группах

Подводя резюме вышесказанному, можно отметить следующее: проведение комбинированного лечения «симвастатин плюс УФБ 311нм- облучение» способствует стабилизации течения болезни, сокращению доз и длительности сеансов фототерапии для достижения лучшего результата. Более выраженный клинический эффект отмечается вследствие нормализации показателей, характеризующих иммунные патологии. Происходит нормализация баланса со стороны оксидативной системы, продление периода клинической ремиссии. Все в комплексе обуславливает снижение затрат пациентов на лечение. Подтверждением эффективности разработанной терапевтической схемы являются зафиксированные результаты – сравнение динамики показателей по группе отобранных добровольцев. Вывод: предложенный метод лечения витилиго патогенетически обоснованный (Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М., 2021).

3.6. Анализ взаимосвязи холестерина с результатом терапии

Так как применяемый в разработанной схеме терапии препарат симвастатин является гиполипидемическим средством, мы провели анализ для выяснения, оказывает ли он влияние на результат терапии в зависимости от показателей холестерина. Данный анализ провели для выяснения холестериннезависимых эффектов симвастатина.

Ниже приведена Таблица 37 сопряженности нормы по холестеролу и результата лечения в каждой группе и в целом по всем пациентам.

Таблица 37 – Численность пациентов с разным уровнем холестерина по результатам лечения

Группа	Соответствие референсным значениям холестерина	Результат						Всего	
		Нет		Улучшение		Выздоровление			
		Пациентов, чел.	В % к численности группы по соответствию	Пациентов, чел.	В % к численности группы соответствию	Пациентов, чел.	В % к численности группы соответствию	Пациентов, чел.	В % к численности группы соответствию
1	Нет	4	16	16	64	5	20	25	100
	Да	7	29	16	67	1	4	24	100
	Итого	11	22	32	65	6	12	49	100
2	Нет	3	43	4	57	0	0	7	100
	Да	11	44	13	52	1	4	25	100
	Итого	14	44	17	53	1	3	32	100
Всего	Нет	7	22	20	62	5	16	32	100
	Да	18	37	29	29	2	4	49	100
	Итого	25	31	49	60	7	9	81	100

Таблица 38 – Результаты расчета критерия Фишера-Фримана-Холтона

Группа исследования	Значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Точное р-значение
Симвастатин+УФБ+ГКС местно (49 пациентов)	3,279	0,211
УФБ+ГКС местно (32 пациента)	0,565	1,000
Все пациенты, без разделения на группы	4,211	0,112

Результаты Таблицы 38 показывают, что статистически значимые различия в результатах лечения у пациентов с нормальным и ненормальным уровнем холестерина отсутствуют.

Ниже представлены результаты Таблицы 39, которая показывает, что в целом по всем пациентам (без разделения на группы по типу лечения) отсутствуют статистически значимые различия в средних значениях холестерина у пациентов с разными результатами лечения.

Таблица 39 – Результаты дисперсионного анализа уровня холестерина по результатам лечения без деления на группы

Критерий	Значение критерия	df1	df2	p-значение	Размер эффекта ω^2	График средних значений холестерина с 95%-ыми ДИ до лечения*
Фишера	2,982	2	78	0,057	0,05	

*1 – нет результата, 2 – улучшение, 3 – выздоровление.

Таким образом, нет оснований считать, что результаты лечения зависят от уровня холестерина до лечения. Это показывает, что у ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы имеются холестериннезависимые эффекты.

3.7. Клинические примеры

Ниже рассмотрим несколько кейсов результатов разработанной комбинированной терапии симвастатин + УФБ 311 нм.

Пациент В., 37 лет (Рисунок 29), Распространенная форма витилиго, стадия прогрессирования (до и после лечения УФБ 311нм-терапия + симвастатин). Отмечается стабилизация процесса, улучшение в виде репигментации более 90% площади.



Рисунок 29 – Клинический пример



Рисунок 30 – Клинический пример

Пациент А., 38 лет (Рисунок 30), Распространенная форма витилиго, стадия прогрессирования (до и после лечения УФБ 311нм-терапия+симвастатин). Отмечается стабилизация процесса, улучшение в виде репигментации более 90% площади.



Рисунок 31 – Клинический пример

Пациент Г., 42 года (Рисунок 31), Акрофациальная форма витилиго, стабильная стадия (до и после лечения УФБ 311нм-терапия+симвастатин). Отмечается выраженный положительный эффект терапии в виде репигментации более 90% площади.



Рисунок 32 – Клинический пример

Пациент Б., 38 лет (Рисунок 32), Распространенная форма витилиго, стадия прогрессирования (до и после лечения УФБ 311нм-терапия+симвастатин). Отмечается стабилизация процесса, улучшение в виде репигментации более 50% площади.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витилиго – многофакторное хроническое заболевание, характеризующееся потерей кожного пигмента, что приводит к появлению ахромных пятен. Повреждение меланоцитов и гипопигментация связаны с индукцией окислительных и аутоиммунных нарушений. В настоящее время существуют методы терапии, направленные на остановку прогрессирования и вызывающие репигментацию кожи. Эти методы лечения по отдельности или в сочетании показали различную степень пигментации, и большинство из них безопасны и эффективны. Все методы лечения витилиго ограничены, и ни одно известное лечение не может постоянно вызывать репигментацию у всех пациентов, ввиду многофакторности заболевания (Frisoli ML, Harris JE., 2017). Индивидуальное лечение целесообразно в зависимости от локализации, клинической картины и наличия активности заболевания. В настоящей работе мы применили комбинированный метод терапии витилиго: системная фармакологическая терапия (была представлена приемом препарата симвастатин) и физиотерапии (фототерапия УФБ 311нм).

В целом, целью данной научно-квалификационной работы (диссертации) было представление исследования потенциального терапевтического эффекта статинов в терапии витилиго в комбинации с фототерапией, а также разработка дерматоскопического метода диагностики витилиго.

Исследование проводилось на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2018 по 2020 гг. Пациенты с витилиго (n=81) были рандомизированы на 2 группы. У каждого пациента определяли форму и стадию заболевания. Стадию устанавливали, исходя из анамнеза заболевания и объективного осмотра. Так, на прогрессирующую стадию указывали данные о появлении новых пятен или увеличении в размерах старых в течение последних 6

мес. Характерными признаками стабильной стадии витилиго было отсутствие появления новых пятен и роста имеющихся в течение последних 6 мес.

Клиническое обследование пациентов включало осмотр кожи больного с использованием люминесцентной лампы; измерение площади очагов с использованием линейки. Выраженность клинических проявлений витилиго оценивали у всех больных до и после лечения по основному клиническому признаку — площади депигментации. Оценку эффективности терапии в группах проводили по следующим критериям: 75–100% репигментации — выраженный эффект, 25–75% — улучшение, менее 25% — отсутствие эффекта. Все пациенты, кроме стандартного обследования (клинический и биохимический анализы крови, липидограмма, гормоны щитовидной железы), получили также заключение об отсутствии противопоказаний к назначению статинов. Стадии витилиго подтверждали с помощью разработанных дерматоскопических паттернов (Davletshina A Y, Lomonosov Konstantin M., 2021)

Пациенты группы 1 получали лечение симвастатином в сочетании с фототерапией ультрафиолетовыми лучами с длиной волны 311 нм (УФБ-терапия 311 нм), пациенты группы 2 (группа сравнения) — только УФБ-терапию 311 нм. Фототерапия проводилась в кабине для общего облучения (Waldmann UV7002, Германия) с люминесцентными лампами средневолнового диапазона, позволяющими работать в режиме УФБ-терапии 311 нм. Симвастатин принимали перорально 1 раз/сут, вечером, запивая достаточным количеством воды. Суточная дозировка препарата — 40 мг, длительность приёма — 4 мес. В качестве сопутствующей терапии использовали метилпреднизолон ацепонат, 0,1% крем, 1 раз/сут в виде аппликаций.

С целью контроля лабораторных показателей была набрана контрольная группа здоровых добровольцев (n=21).

У всех пациентов до лечения и по его завершении анализировалась концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ , МДА, 8-охо-dG, СОД, глутатиона. Исследование цитокинов проводилось с помощью иммуноферментного анализа,

исследование оксидативного статуса – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии.

Витилиго - это в первую очередь клинический диагноз, хотя в некоторых случаях для подтверждения диагноза и определения активности процесса может потребоваться диагностическое оборудование. В сомнительных случаях, особенно когда пациент или его опекун отказываются от биопсии кожи, дерматоскопия служит вспомогательным инструментом для подтверждения диагноза и дополнительно помогает в оценке активности заболевания. В различных работах было показано, что дерматоскопия позволяет визуализировать субмакроскопические морфологические структуры, невидимые невооруженным глазом. Дерматоскопия используется не только для диагностики пигментных образований, но и для диагностики в области воспалительных или инфекционных заболеваний кожи (Verzì AE et al., 2018; Lacarrubba F et al., 2015). Морфологические критерии, выделяемые дерматоскопией, включают сосуды, кровоизлияния, изъязвления или эрозии, фолликулярные нарушения, поверхностные чешуйки, кератиновые массы и некоторые другие. В зарубежной литературе было найдено лишь несколько исследований по дерматоскопии при витилиго. В качестве нового диагностического метода мы разработали собственные дерматоскопические паттерны для диагностики стадий витилиго. Разработанные паттерны базируются на единичных зарубежных статьях по данной тематике, а также на собственном дерматоскопическом опыте. На данный метод имеется патент.

В исследование по диагностике витилиго мы включили 63 пациента с разными стадиями заболевания витилиго – с прогрессирующей стадией или «нестабильным» витилиго было 34 пациента ($n = 34$), со стабильным витилиго - 11 пациентов ($n = 11$), со «стабильным, репигментация» - 18 пациентов ($n = 18$).

Итак, перифолликулярная пигментация встречалась значительно чаще у пациентов на стадии «нестабильный» (91,2%), чем у пациентов на стадиях «стабильный» и «стабильный, репигментация» (27,3% и 27,8%). Перифолликулярная депигментация у пациентов на стадии «нестабильный»

встречалась значительно реже (8,8%), чем у пациентов на стадиях «стабильный» и «стабильный, репигментация» (81,8% и 72,2%). Измененная пигментная сеть у пациентов на стадии «нестабильный» встречается значительно чаще (97,1%), чем у пациентов на стадиях «стабильный» и «стабильный, репигментация» (27,3% и 0%). Краевая гиперпигментация у пациентов на стадии «стабильный, репигментация» встречалась значительно чаще (100%), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный» (2,9% и 0%). Частота появления резких границ пятна у пациентов на стадии «стабильный» встречалась значительно чаще (72,7%), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный, репигментация» (5,9% и 22,2% соответственно). Размытые границы пятна у пациентов на стадии «стабильный» встречалась значительно реже (27,3%), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный, репигментация» (94,1% и 77,8%). «Островки пигментации» у пациентов на стадии «стабильный, репигментация» встречалась значительно чаще (77,8%), чем у пациентов на стадиях «нестабильный» и «стабильный» (2,9% и 18,2). Звездчатые образования (29,4%) и хвост кометы (38,2%) встречались только на стадии прогрессирования.

Таким образом, для нестабильного процесса (прогрессирование витилиго) характерны ПФП, измененная пигментная сеть, размытые границы пятна, а также специфические структуры – звездчатые образования и «хвост кометы». Для стабильного процесса витилиго характерны ПФД, резкие границы пятна. Для стадии репигментация – краевая гиперпигментация, ПФД, размытая граница пятна, «островки пигментации».

Полученные данные частично согласуются с некоторыми зарубежными источниками. Так, например, в работе (Kumar Jha, A., Sonthalia, S., Lallas, A., & Chaudhary, R. K. P., 2017) перифолликулярная пигментация в прогрессирующей стадии наблюдалась у 29 (76,3%) из 38 случаев; в стабильной у 6(15,8%), в стадии репигментации - у 3(7,9%), перифолликулярная депигментация в прогрессирующей стадии - у 3(7,9%) из 22 случаев, а в стабильной стадии – у 19 (86,4%). В работе Chuh and Zawar (Chuh AA, Zawar V., 2004) перифолликулярную пигментацию наблюдали в очагово-активном или репигментирующем витилиго.

Meng et al (Meng R, Zhao G, Cai RK, et al., 2009) наблюдали перифолликулярную пигментацию у 57 (91,9%) из 62 пациентов с прогрессирующим витилиго и у 22 (62,9%) из 35 со стабильным витилиго.

Дермоскопическая оценка активности витилиго полезна как для врача, так и для пациента и фактически может сыграть важную роль в определении стадии и ответа на терапию. Однако необходимы более масштабные исследования, оценивающие корреляцию клинических, дермоскопических и гистологических критериев стабильности заболевания.

Следующей целью нашего исследования была оценка лабораторных показателей и клинической эффективности терапии.

Первую группу составили 49 пациентов с витилиго (20 мужчин и 29 женщин), которым проводилось комбинированное лечение симвастатином с назначением УФБ-терапии 311 нм. Средний возраст - 38 (22-66) лет. С прогрессирующей стадией - 28 (57,1%) пациентов, со стабильной - 21 (42,9%) пациент. Согласно реакции чувствительности кожи на УФ-облучение II фототип (В.В.Владимирову) был установлен у 23 (47%) больных, III фототип - у 26 (53%). Для лечения группы 1 пациентам был назначен симвастатин в дозировке 40 мг в сутки ежедневно в течение 4 месяцев.

Группа сравнения (группа 2) в количестве 32 пациента (9 мужчин и 23 женщин) получала терапию методом облучения УФБ 311 нм. С прогрессирующей стадией - 15 (47%) пациентов, со стабильной - 17 (53%) пациентов. Согласно реакции чувствительности кожи на УФ-облучение II фототип (по В.В.Владимирову) был установлен у 14 (44%) больных, III фототип - у 18 (56%).

Анализируя клиническую дерматологическую картину исследуемых, выявили, что всего с генерализованной формой было 35(43,2%) пациентов, с сегментарной 21(25,9%) пациент, с акрофациальным витилиго - 25(30,9%). С прогрессирующей стадией было 43(53%) пациента, со стабильной - 38(47%).

В первой группе было 49 пациентов, из них в стадии прогрессирования было 28(57,1%), из них с генерализованным витилиго 17(60,7%), сегментарным - 4(14,3%), акрофациальным - 7(25%); в стадии стабильного процесса 21 (42,9%), из

них с генерализованным - 5(23,8%), сегментарным 9(42,9%), акрофациальным 7(33,3%). Во второй группе было 32 пациента, из них в стадии прогрессирования было 15(46,9%), из них с генерализованным витилиго - 8(53,3%), сегментарным - 1(6,7%), акрофациальным - 6(40%); в стадии стабильного процесса - 17 (53,1%), из них с генерализованным - 5(29,4%), сегментарным - 7(41,2%), акрофациальным - 5(29,4%).

Также мы собирали данные о сопутствующих заболеваниях у пациентов в каждой группе. Так, в первой группе было 13 (24,5%) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с заболеваниями щитовидной железы было 6 (12,2%), другие группы заболеваний отмечали 8 (16,3%), и пациентов без сопутствующих заболеваний было 23 (46,9%). Во второй группе заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы отмечали 10 (31,3%) пациентов, со стороны щитовидной железы были проблемы у 4 (12,5%), сочетанные заболевания этих групп у 1 (3,1%), другие у 2 (6,3%), отсутствовали у 15 (46,9%). В контрольной группе жалоб на сопутствующие заболевания у пациентов не было.

Из анамнеза установлено, что 38 (47%) всех пациентов связывают заболевание с психоэмоциональным стрессом, 12 (14,8%) пациентов отмечали генетический характер заболевания, 10 (12,3%) отмечали связь с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, 4 (4,9%) связали с перенесенной инфекцией, 17 (21%) пациентов не смогли определить причину появления заболевания.

Так, проанализировав клиничко-anamнестические характеристики больных, пришли к выводу, что в исследуемых группах пациентов преобладали женщины 52 (64,2%), средний возраст в 1 группе был 36,7, во второй – 39,8 лет. Продолжительность заболевания была от 1 года до 30 лет. По клиническим характеристикам пациентов с генерализованной формой было 35(43,2%) и в прогрессирующей стадии - 43(53%) пациента. Отклонения от референсных значений холестерина отмечалось у 32 (39,5%) пациентов. Из сопутствующих заболеваний преобладали сердечно-сосудистые у 22 (27%). Также важно

отметить, что 38 (47%) пациентов связывают заболевание с психоэмоциональным стрессом.

Результаты сравнения контрольной группы с группами пациентов с витилиго до терапии по референсным значениям лабораторных показателей. В контрольной группе статистически значимых отклонений от референсных значений показателей не наблюдалось. В группах пациентов с витилиго наблюдались значимые отклонения от референсных значений по следующим показателям: ИЛ-6 был повышен у 40 (82%) ДИ[68;91] в 1 группе; у 18 (56%) ДИ [38;74] во 2 группе; у-ИФН повышен у 40 (82%) ДИ[68;91] в 1 группе; у 21 (66%) ДИ [47;82] во 2 группе; ФНО-а повышен у 49 (100%) ДИ[93;100] в 1 группе; у 29 (91%) ДИ [75;98] во 2 группе; малоновый диальдегид повышен у 36 (74%) ДИ[59;85] в 1 группе; у 12 (38%) ДИ [21;56] во 2 группе.

Повышение данных показателей у пациентов с витилиго может быть диагностически важным для постановки диагноза и назначения дальнейшей терапии.

Наши полученные данные по цитокину ИЛ6 и ФНО-альфа согласуются с показателями в диссертационной работе Бабешко О.А. (Бабешко О.А., 2013). Повышенные показатели малонового диальдегида также были в работе Герейхановой Л.Г. (Герейханова Л.Г., 2018), показатели СОД также достоверно не отличались от показателей здоровых. Однако по показателю 8-оксо-ДГ мы не получили статистически значимых отклонений.

Таким образом, показатели ИЛ-6, у-ИФН, ФНО-а, малоновый диальдегид возможно использовать в качестве вспомогательной лабораторной диагностики витилиго.

Также сравнили показатели пациентов друг с другом. До лечения пациенты с витилиго из группы 1 и 2 высоко статистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от контрольной группы, эффект различий большой и очень большой. Исключение составляет показатель у-ИФН. В результате анализа выявили, что пациенты с витилиго в группах различаются между собой до лечения: на уровне значимости 0,005 по показателям ИЛ-6 и СОД (однако, эффект различий слабый);

на уровне 0,05 – по показателям у-ИФН, ФНО-а, малоновый диальдегид (свидетельство в пользу альтернативной гипотезы пренебрежимо малое), эффект различий слабый; и не различаются пациенты с витилиго группы 1 и 2 между собой по показателям ИЛ-10, 8-ОН, глутатион.

Однако полученные различия имеют слабый эффект, поэтому далее считаем, что группы с витилиго статистически однородные.

Таким образом, пациенты с витилиго из 1 и 2 группы статистически однородны по лабораторным показателям. Пациенты с витилиго, несмотря на референсные значения, статистически значимо по всем исследуемым лабораторным показателям, кроме у-ИФН отличаются от контрольной группы здоровых добровольцев. Полученные данные имеют практическое вспомогательное значение в диагностике заболевания.

Результаты сравнения контрольной группы с группами пациентов с витилиго после терапии по референсным значениям лабораторных показателей показали, что в группе 1 по ИЛ-6, у-ИФН, малоновый диальдегид на уровне значимости 0,005; изменения по показателю 8-ОН-дезоксигуанозин значимы только на уровне 0,05. В группе 2 по показателю у-ИФН на уровне значимости 0,005; изменения по показателю 8-ОН-дезоксигуанозин значимы только на уровне 0,05.

По остальным показателям в пролеченных группах изменений в структуре по соответствию/несоответствию референсным значениям не произошло.

В контрольной группе статистически значимых изменений в структуре по соответствию/несоответствию референсным значениям не произошло ни по одному показателю.

Результаты сравнения динамики уровней циркулирующих цитокинов и показателей оксидативного статуса до и после терапии в контрольной группе здоровых добровольцев и исследуемых группах показали, что в группе 1 с включением симвастатина наблюдаются высоко статистически значимые изменения после лечения по сравнению с до по всем показателям: т.е. средние/медианные значения после статистически значимо на уровне 0,005

отличаются от соответствующих значений до. При этом большой эффект различий наблюдается у показателей глутатион и ИЛ-10; средний эффект различий – СОД и ФНО-а, у остальных показателей эффект различий слабый.

Это означает, что симвастатин в комплексе с УФБ-311 нм терапии повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижает уровень провоспалительного ФНО-а. Также нормализует уровни глутатиона и СОД.

Выявленные в ходе исследования клинические эффекты обусловлены в основном сокращением количества рекрутированных лимфоцитов в очаге воспаления, причиной которого стало подавление симвастатином экспрессии молекул адгезии клеток тканей (Zapolska-Downar D. et al., 2004) и аккумуляции в периферическом кровяном русле цитокинов ФНО-а и ИЛ-10 (продуцируемые Т-лимфоцитами). Вероятно, назначение ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (симвастатина) оказывает прямое стимулирующее действие на Th2-лимфоциты, опосредованное активацией STAT6. Этот эффект может объяснить выявленную в настоящем исследовании повышенную продукцию ИЛ-10. Также симвастатин в комплексе с УФБ-311 нм терапии повышает уровень антиоксидантной системы, а именно глутатиона и супероксиддисмутазы. Показатели глутатиона и СОД могут быть использованы в качестве контроля оксидативного статуса в процессе лечения.

В группе 2 наблюдаются высоко статистически значимые изменения после лечения по сравнению с до по всем показателям, кроме холестерина. Средние/медианные значения после статистически значимо на уровне 0,005 отличаются от соответствующих значений до. При этом большой эффект различий наблюдается только у показателя ИЛ-10; средний эффект различий – СОД и ФНО-а, у остальных показателей эффект различий слабый. Уровень холестерина у пациентов группы 2 после лечения не изменился. Из таблицы следует, что терапия УФБ-лучами 311 нм приводит к нормализации показателей иммунных нарушений, однако меньший по сравнению с 1 группой. Данные свидетельствуют о хорошем терапевтическом эффекте при терапии УФБ 311 нм во

2 группе и в качестве контроля за терапией могут быть использованы показатели СОД.

По остальным показателям в контрольной группе статистически значимых различий после по сравнению с до не выявлено. Исходя из статистических данных, можем сделать вывод, что лабораторные показатели в контрольной группе не претерпели статистически значимых изменений по истечении срока исследования (4 месяца).

Таким образом, лабораторные показатели ИЛ-10, ФНО-а, СОД, ГЛУ могут быть использованы для контроля терапии комбинированным методом УФБ 311нм+симвастатин.

Согласно проведенному исследованию, можно сделать вывод, что разработанная комбинация симвастатин и УФБ 311 нм оказал высокую эффективность и безопасность, нормализацию и тенденцию к нормализации показателей цитокинового и оксидативного профилей, что отражает патогенетический механизм терапии.

После терапии произошли изменения по показателю ИЛ10 (эффект различий слабый и средний), то есть проведенная терапия в обеих группах повысила противовоспалительный цитокин, он стал практически сравним с показателями здоровых добровольцев, при этом в 1 группе более выраженные изменения; малоновый диальдегид (эффект различий средний и слабый). По показателю СОД (только группа 2 отличается от контрольной, эффект различий большой), это означает, что терапия в первой группе оказала положительный эффект на антиоксидантную защиту, нормализовав показатели до уровня показателей контрольной группы здоровых добровольцев, во второй же группе монотерапии УФБ 311 нм такого изменения не произошло. По показателям 8 оксо-ДГ и ГЛУ нет достоверных различий, и это указывает на то, что пролеченные группы пациентов не отличаются от данных контрольной группы. Однако, после лечения пролеченные группы 1 и 2 высоко статистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от контрольной группы по показателям ИЛ6(эффект различий большой и средний соответственно) и ФНО (эффект различий большой),

это означает, что показатели не стали сравнимы с показателями контрольной группы здоровых добровольцев. Данные указывают на то, что включение симвастатина в комплексную терапию витилиго достоверно повышает уровень глутатиона и супероксиддисмутазы, снижает маркеры повреждения – 8 оксо-ДГ, малоновый диальдегид, повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10. Так как по ИФН-гамма не было различий до терапии, исключили данный показатель и после терапии.

Таким образом, проведенная терапия в обеих группах имела положительный лечебный эффект по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Однако, пациенты, пролеченные разработанный схемой «симвастатин и УФБ 311 нм», имели более лучший эффект по сравнению с монотерапией УФБ 311 нм по следующим показателям: ИЛ 10, СОД, по показателям ГЛУ и 8-оксо-ДГ имели сравнимый результат. Данные показатели имеют важное диагностическое значение при терапии, разработанной комбинированной схемой симвастатин+УФБ 311 нм.

Статины проявляют антиоксидантные свойства, активируя фактор транскрипции, связанный с ядерным эритроидом 2, что приводит к снижению количества активных форм кислорода и активации антиоксидантного ответа в меланоцитах. Статины увеличивают выработку мРНК тирозиназы и усиливают действие α -меланоцитстимулирующего гормона на меланоциты, что приводит к улучшению меланогенеза.

Выше полученные результаты доказывают, что симвастатин не только снижает уровень холестерина в крови, он обладает плеiotропными эффектами в регуляции воспалительного процесса, иммунного ответа и окислительного стресса. Полученные данные согласуются с зарубежными исследованиями (Kavalipati et al., 2015).

Анализ клинических результатов.

Так, в первой группе после 4 месяцев комбинированной терапии витилиго симвастатином и УФБ 311 нм положительные результаты терапии наблюдались у 40 (81,6%) пациентов группы (выздоровление наблюдали у 6 (12,2%), улучшение

у 32 (65,3%) пациентов). Отсутствовал эффект от терапии у 11 (22,4%). Ухудшение патологического процесса витилиго мы не наблюдали ни у одного пациента из группы. Каких-либо побочных эффектов от терапии пациенты не отмечали. Длительность лечения при выраженном положительном эффекте у пациентов составила 4 месяца приема симвастатина и 2 курса УФБ 311 нм (в среднем 12 нед).

Анализ результатов лечения пациентов 2 группы показал, что положительные результаты отмечались у 18 (56,2%), в том числе у 1 (3,1%) пациента отмечался выраженный положительный эффект. Улучшение проявилось в виде появления выраженной диффузной и точечной репигментации в центре и периферии очагов витилиго, уменьшении площади очагов на 25–75%, отмечался у 17 (53,1%) пациентов. Отсутствовал эффект от проводимой терапии у 14 (43,8%) пациентов. Минимальный ответ на терапию или отсутствие наблюдали в основном у пациентов с сегментарной и акрофациальной формами.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость проводимой терапии. В исследуемой группе у пациентов, принимающих симвастатин, были краткосрочные явления со стороны пищеварительной системы в виде тошноты, боли в животе (n=5; 10%), со стороны ЦНС в виде головной боли (n=7; 14%). Из побочных эффектов обеих групп были ожидаемые на проводимую фототерапию, такие как эритема (n=18; 22%), сухость кожи (n=26; 32%), зуд (n=9; 11%). Побочные явления были прогнозируемые, быстро проходили и не требовали прекращения терапии.

При анализе ближайших результатов лечения (в течение 6 месяцев) у пациентов, получавших комбинированную терапию симвастатина и УФБ 311 нм позволило сформулировать ряд выводов. Спустя 3 месяца с момента начала лечения репигментация была отмечена у 95% участников исследования, т.е. у 38 из 40 человек. Результаты сохранялись на протяжении всего эксперимента. Пациенты, входящие в группу испытуемых с моно-терапией (2 группа) лишь облучением УФБ 311нм, через 3 месяца показали также 95%-ную эффективность

(20 из 21 чел.), к концу исследовательского наблюдения показатель снизился до 86% (18 из 21 чел.).

Подводя резюме вышесказанному, можно отметить следующее: проведение комбинированного лечения «симвастатин плюс УФБ 311нм- облучение» способствует стабилизации течения болезни, сокращению доз и длительности сеансов фототерапии для достижения лучшего результата. Более выраженный клинический эффект отмечается вследствие нормализации показателей, характеризующих иммунные патологии. Происходит нормализация баланса со стороны оксидативной системы, продление периода клинической ремиссии. Все в комплексе обуславливает снижение затрат пациентов на лечение. Подтверждением эффективности разработанной терапевтической схемы являются зафиксированные результаты – сравнение динамики показателей по группе отобранных добровольцев.

Разработанная схема терапии подтверждается положительной динамикой показателей иммунного и оксидативного профиля, что делает данный метод патогенетически обоснованным.

Так как применяемый в разработанной схеме терапии препарат симвастатин является гиполипидемическим средством, мы провели анализ для выяснения, оказывает ли он влияние на результат терапии в зависимости от показателей холестерина. Результаты показали, что статистически значимые различия в результатах лечения у пациентов с нормальным и ненормальным уровнем холестерина отсутствуют. Что в целом по всем пациентам (без деления на группы по типу лечения) отсутствуют статистически значимые различия в средних значениях холестерина у пациентов с разными результатами лечения.

Таким образом, нет оснований считать, что результаты лечения зависят от уровня холестерина до лечения. Это показывает, что у ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы имеются холестериннезависимые эффекты.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, или статины, являются мощными ингибиторами холестерина. С момента введения первого статина, ловастатина, в 1987 году, накопление фактических данных показало, что эффекты, не

снижающие уровень холестерина, играют важную роль в их эффективности в снижении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, эти свойства, не снижающие уровень ХС-ЛПНП, могут принести пользу пациентам с иммуноопосредованными заболеваниями. Симвастатин и связанные с ними иммуномодулирующие функции в последнее время привлекают большое внимание. Он применялся в экспериментальных и клинических исследованиях, посвященных аутоиммунным заболеваниям.

Результаты нашего исследования согласуются с зарубежными исследованиями и показывают, что статины могут модулировать иммунные реакции с помощью механизмов, зависящих от пути мевалоната и независимых от него. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты включают клеточную адгезию, миграцию антигенпредставляющих клеток и дифференцировку, а также активацию Т-клеток. При различных аутоиммунных заболеваниях (например, ревматоидном артрите, волчанке и рассеянном склерозе) на сегодняшний день получены многообещающие результаты. Статины могут оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и антитромботические свойства, а также могут выполнять эндотелиальную функцию (Avan R. Et al, 2021; Parizadeh SM. Et al, 2011; Sahebkar A. Et al, 2016; Duarte JA, de Barros ALB, Leite EA., 2021).

Доказанные иммуномодулирующие эффекты статинов включают ингибирование антифосфолипидов, активацию эндотелиальных клеток, индуцированную антителами, предотвращение активации аутореактивных В-клеток и минимизацию аутоиммунитета, вызванного Th1, и это лишь некоторые из иммуномодулирующих эффектов.

Результаты настоящего исследования показали, что статины подавляют выработку гамма-интерферона, экспрессию основного гистосовместимого комплекса и активацию Т-клеток у пациентов с активным витилиго. Статины обладают значительными противовоспалительными и иммуномодулирующими активностями при различных формах витилиго, а также потенциальным действием против окислительного стресса за счет активации антиоксидантной способности и

снижения АФК в меланоцитах человека за счет активации фактора, связанного с ядерным эритроидом 2, в меланоцитах. Статины улучшают меланогенез в меланоцитах, увеличивая продукцию мРНК тирозиназы и усиливая стимулирующий эффект гормона, стимулирующего альфа-меланоциты, из гипофиза на меланоциты. Наконец, терапия статинами может привести к значительному подавлению воспалительных реакций за счет подавления хемокинов.

Таким образом, наше исследование подтвердило потенциальную роль статинов в лечении витилиго, как системного, так и локализованного за счет значительного подавления окислительного стресса, аутоиммунитета и воспалительных реакций, что доказано лабораторными и клиническими результатами.

ВЫВОДЫ

1. Дерматоскопия в диагностике витилиго является надежным неинвазивным методом для определения стадии заболевания: как прогрессирующей или стабильной, так и стадии репигментации в процессе лечения. Для прогрессирующей стадии витилиго характерен дерматоскопический паттерн, включающий перифолликулярную пигментацию (91,2%), измененную пигментную сеть (97,1%), размытые граница пятна (94,1%), а также специфические структуры – звездчатые образования и «хвост кометы». Для паттерна репигментации в процессе лечения характерна краевая гиперпигментация (100%), перифолликулярная депигментация (72,2%), размытая граница пятна (77,8%), и «островки пигментации» (77,8%).

2. Комбинированный метод терапии витилиго с включением симвастатина является эффективным и безопасным, приводящим к стабилизации процесса, клиническому улучшению и выраженному эффекту терапии у 82% больных, что достигается в сроки лечения до 12 недель по сравнению с получением сопоставимого эффекта от монотерапии УФБ 311нм лишь на протяжении 16 недель.

3. После проведенного лечения с включением симвастатина у больных витилиго отмечается нормализация показателей цитокинов - снижение ИЛ6, ИФН-гамма, ФНО-а и повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ 10, что отражает патогенетический механизм комбинированной терапии.

4. После проведенной комбинированной терапией с симвастатином и УФБ-311 нм у больных витилиго констатируется снижение уровней маркеров повреждения (малонового диальдегида и 8-оксо-ДГ) с повышением АОС защиты (СОД и глутатиона).

5. При оценке ближайших результатов лечения (в течение 6 месяцев) у больных, получавших комбинированную терапию с включением симвастатина, было установлено, что улучшения после лечения в течение 3 месяцев сохранялись

в обеих группах у 95% пациентов. По истечении 6 месяцев положительный результат терапии сохранился у 38 (95%) первой группы и у 18 (86%) второй группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Чтобы выявить противопоказания для комбинированного лечения пациента разработанной схемой УФБ 311 нм + симвастатин, рекомендуется выполнять предварительное анамнестическое обследование с лабораторным исследованием крови, мочи, плазмы. Рекомендована консультация смежных специалистов, а также инструментальное обследование перед началом исследования.

2. Дерматоскопическое исследование необходимо проводить наряду с обследованием в лампе Вуда каждому пациенту с витилиго для установления стадии процесса и выбора дальнейшей тактики терапии.

3. Для повышения качества и объективности оценки клинического эффекта от осуществляемого лечения необходимо грамотно определить специфические показатели, характеризующие оксидативный профиль: 8-охо-dG, МДА, СОД, ГЛУ. Важны и критерии выявления уровня цитокинов: ФНО-а, ИЛ-6 и ИЛ-10.

4. Важно правильно определить дозировку симвастатина для перорального приема в комплексной с УФБ-311 нм терапии. Оптимальная доза - 40 мг. Выбор дозировки облучения зависит от фототипа кожи пациента, периодичность сеансов - трижды в неделю. Длительность курса - 18 процедур, а чтобы полностью перевести витилиго в режим стойкой ремиссии, необходимо около 12-ти недель.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

8-оксо-ДГ – 8-оксо-дезоксигуанозин

СХС -хемокины

DAMP- молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями

H₂O₂ – перекись водорода

L-ДОФА - L-Диоксифенилаланин

MC1R – рецептор меланокортина-1

NK – естественные киллеры

NOS - синтаза оксида азота

PRR - рецепторы распознавания патогенов

TGF-beta - трансформирующий фактор роста бета

TLR - Toll-like receptor - Толл-подобный рецептор

UPR - unfolded protein response – ответ развернутого белка

UVA – ультрафиолет спектра А

VIDA, VASI - шкалы активности болезни витилиго

АЛТ- Аланинаминотрансфераза

АОС - антиоксидантная система

АСТ- Аспартатаминотрансфераза

АФК - активные формы кислорода

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ-МС - высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии

ГГПФ - геранилгеранилпирофосфат

ГЛУ - глутатион

ГЛУ – глутатион

ГМГ-КоА - гидроксиметилглутарил коэнзима А

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ - интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН-у – интерферон гамма

КМ - конфокальная микроскопия

КФК- креатинкиназа

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МДА – малоновыйдиальдегид

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОС – оксидативный (окислительный) стресс

ПУВА(PUVA)- (psoralen и UVA) – фототерапия УФ лучами спектра А + псорален

ПФД – перифолликулярная депигментация

ПФП – перифолликулярная пигментация

РА- ревматоидный артрит

СКВ - Системная красная волчанка

СОД - супероксиддисмутаза

СРБ – С-реактивный белок

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

ТИК - топические ингибиторы кальциневрина

ТТГ – тиреотропный гормон

ТХ - тиреоидитом Хашимото

УФ - ультрафиолетовое (излучение)

УФБ – узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона Б (280–320 нм)

УФБ 311 нм – ультрафиолет спектра Б 311 нм

ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа

ФПФ - фарнезилпирофосфат

ХСТ- холестерин

цАМФ - циклического аденозинмонофосфата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич В.П., Разнатовский К.И., Ключарева С.В., Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Халаф О. Мультицентровое исследование эффективности комбинированной терапии пациентов с витилиго (узкополосная фототерапия в сочетании с местным антиоксидантом Витискин). Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(5):51-57.
2. Бабешко О.А. Патогенетическое обоснование комплексной дифференцированной терапии витилиго, автореферат дис..., кандидата медицинских наук: 14.01.10 Москва 2013.
3. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 37-41.
4. Батпенова Г.Р., Аймолдина А.А., Котлярова Т.В. и др. Значение оксидативного стресса и иммунологических расстройств при витилиго // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 10-14.
5. Васильченко Т.С., Габдракипова А.А., Бемянская И.А. Этиопатогенез и диагностика витилиго // Синергия Наук. - 2019. - № 31. - С. 1434-1437.
6. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А. Окислительный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2016. - Т. 19. - №1. - С. 45-48. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-45-48
7. Герейханова, Людмила Гаджиевна Разработка комбинированной терапии витилиго с применением кислородно-озоновой смеси: автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.01.10 Москва 2018
8. Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. / Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021. Т. 24, № 3. С. 227–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

9. Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. / Перспективные методы терапии витилиго (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. - Т. 22. - №1-2. - С. 56-60. doi: 10.17816/dv42938
10. Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. / Программа для оценки активности витилиго и эффективности терапии с помощью дерматоскопии// Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, RU 2020614210, 2020.
11. Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Дерматоскопические паттерны витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2020. - Т. 23. - №6. - С. 381-387. doi: 10.17816/dv60488
12. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. Современная классификация и номенклатура витилиго // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2018. - № 2. - С. 5-7.
13. Кривоконева А.И. Эффективность терапии витилиго ультрафиолетовым излучением // Вестник современных исследований. - 2018. - № 4.2 (19). - С. 55-56.
14. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К. Методы фототерапии в лечении дерматозов // Фарматека. – 2017. – № S1. – С. 12-17.
15. Кубанова А.А., Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., и др. Возможности регенеративной медицины в лечении больных витилиго // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - Т. 90. - №3. - С. 43-52. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-3-43-52
16. Лысенко В.И., Корсунская И.М. Антиоксиданты в лечении витилиго // Врач. – 2012. – № 9. – С. 85-87.
17. Меньшиков В.В. / Лабораторные методы исследования в клинике: М51 Справочник/Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.; Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987,—368 с.
18. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. / Кожа и солнце // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - Т. 15. - №6. – С. 57-62. doi: 10.17816/dv36783

19. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Мызина К.А., Гаранян Лусинэ Гарегиновна / Комбинированный метод фототерапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. №4
20. Российские рекомендации VI пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2017 г.)
21. Тальникова Е.Е. / Генетическая предрасположенность и ее роль в развитии витилиго // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 6, № 1 – С. 233.
22. Тлиш М.М., Поповская Е.Б., Кузнецова Т.Г. и др. / Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго // Лечащий врач. - 2018. - № 4. - С. 70.
23. Федеральные клинические рекомендации по лечению витилиго, 2017
24. Шарафутдинова Л.А. / Клинико-иммунологическое обоснование патогенетической терапии сегментарного витилиго: автореф. дис. канд. мед. наук - М., 2016. - 22 с
25. Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. / Иммунные аспекты сегментарного и несегментарного витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 2. – С. 44-46.
26. Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. / Современные аспекты топической терапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 5. – С. 40-45
27. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. / Современные подходы к наружной терапии больных витилиго // Практическая медицина. – 2014. – № 8. – С. 24-26.
28. Abud-Mendoza, C., De la Fuente, H., Cuevas-Orta, E., Baranda, L., Cruz-Rizo, J., & Gonzalez-Amaro, R. (2003). Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus*, 12, 607-611.

29. Agarwal P, Rashighi M, Essien KI, et al. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):1080–1088.
30. Aksoy SN, Erbagci Z, Saygili EI, Sever T, Erbagci AB, Pehlivan S. Analysis of myeloperoxidase promotor polymorphism and enzyme activity in Turkish patients with vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2009 Nov-Dec;19(6):576-80. doi: 10.1684/ejd.2009.0793. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19758957.
31. Al'abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* (1994) 131(2):16010.1111/j.1365-2133.1994.tb08486.x
32. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Eustress and malondialdehyde (MDA): role of Panax ginseng: randomized placebo controlled study. *Iranian journal of psychiatry* 2017;12:194-9.
33. Avan R, Sahebnaasagh A, Hashemi J, Monajati M, Faramarzi F, Henney NC, Montecucco F, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Update on Statin Treatment in Patients with Neuropsychiatric Disorders. *Life (Basel).* 2021 Dec 8;11(12):1365. doi: 10.3390/life11121365. PMID: 34947895; PMCID: PMC8703562.
34. Badri AMTA, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* (1993) 170(2):149–55. 10.1002/path.1711700209
35. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Kim GM. Phototherapy for Vitiligo: A systematic review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002.
36. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Moretti S, Taddei N, Fiorillo C. Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin. *J Dermatol Sci* 2015;79:163-70.
37. Basnet B, Bhushan A, Khan R, Kumar G, Sharma VK, Sharma A, et al. Plasma & urinary catecholamines & urinary vanillylmandelic acid levels in patients with generalized vitiligo. *Indian J Med Res* (2018) 147(4):384. 10.4103/ijmr.IJMR_657_16

38. Behera B, Remya R, Chandrashekar L, Thappa DM, Gochhait D, Dey B. Wickham's striae-like appearance in a case of nodular Kaposi's sarcoma: A dermoscopic pitfall. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Sep-Oct;83(5):604-606. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_973_16.
39. Benzekri L, Hmamouchi I, Gauthier Y. Possible patterns of epidermal melanocyte disappearance in nonsegmental vitiligo: a clinicopathological study. *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):331-6. doi: 10.1111/bjd.13160. Epub 2014 Nov 12. PMID: 24902987.
40. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. doi: 10.1159/000506103. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155629.
41. Bleuel R, Eberlein B. Therapeutic management of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:1309–1313. doi: 10.1111/ddg.13680.
42. Boissy RE, Nordlund JJ. Vitiligo: current medical and scientific understanding. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011 Feb;146(1):69-75. PMID: 21317859.
43. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):52-67. doi: 10.1007/s12016-017-8622-7. PMID: 28685247.
44. Cardoso AEC, Cardoso AEO, Talhari C, Santos M. Update on parasitic dermatoses. *An Bras Dermatol*. 2020 Jan - Feb;95(1):1-14. doi: 10.1016/j.abd.2019.12.001.
45. Cesar Silva de Castro C and Miot HA: Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. *Pigment Cell Melanoma Res* 31: 448-450, 2018.
46. Cestari TF, Martignago BF. Scabies, pediculosis, bedbugs, and stinkbugs: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):545-54.
47. Chan, D., Binks, S., Nicholas, J. M., Frost, C., Cardoso, M. J., Ourselin, S., Wilkie, D., Nicholas, R., & Chataway, J. (2017). Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16, 591-600.

48. Chanco Turner ML, Lerner AB. Physiologic Changes In Vitiligo. *Arch Dermatol* (1965) 91(4):390. 10.1001/archderm.1965.01600100106027
49. Chang HC, Lin MH, Tsai HH. Efficacy of combination therapy with fractional carbon dioxide laser and Ultraviolet B phototherapy for vitiligo: A systematic review and Meta-analysis. *Aesthet Surg J*. 2020;40:NP46–NP50. doi: 10.1093/asj/sjz250.
50. Chataway J; MS-STAT investigators. Simvastatin in patients with progressive multiple sclerosis--Authors' reply. *Lancet*. 2014 Sep 13;384(9947):952-3. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61622-6. PMID: 25220966.
51. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* (2010) 10(12):826–837. 10.1038/nri2873
52. Chuh AA, Zawar V. Demonstration of residual perifollicular pigmentation in localized vitiligo-a reverse and novel application of digital epiluminescence dermoscopy. *Comput Med Imaging Graph* 2004; 28: 213–217.
53. Ciurleo, R., Bramanti, P., & Marino, S. (2014). Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacological research*, 87, 133-143.
54. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: Melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J*. 2007;21:976–994. doi: 10.1096/fj.06-6649rev.
55. Davletshina A Y, Lomonosov Konstantin M. (2021). Dermatoscopy in Vitiligo: Diagnosis of the Stages. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(2), 2207-2213. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i2.14700>
56. De Peretti, C., Perel, C., Chin, F., Tuppin, P., Iliou, M.-C., Vernay, M., Castetbon, K., & Danchin, N. (2013). Cholestérol LDL moyen et prévalence de'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France. *Bull Epidémiol Hebd*, 31, 378-385.
57. Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2006 Oct;19(5):406-11. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00333.x. PMID: 16965269.
58. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 15; 17(7)

59. Duarte JA, de Barros ALB, Leite EA. The potential use of simvastatin for cancer treatment: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021 Sep;141:111858. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111858. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34323700.
60. Eisenhofer G, Tian H, Holmes C, Matsunaga J, Roffler-Tarlov S, Hearing VJ. Tyrosinase: a developmentally specific major determinant of peripheral dopamine. *FASEB J* (2003) 17:1248–55. 10.1096/fj.02-0736com
61. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015 Jul 4;386(9988):74-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25596811.
62. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CC. Vitiligo-Part 2-classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014;89:784–790. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142717.
63. Fattah TA, Saeed A, Shehzadi SA. Synthetic Approaches Towards Antihypercholesterolemic Drug Simvastatin. *Curr Org Synth.* 2019;16(5):652-670. doi: 10.2174/1570179416666190725095951. PMID: 31984887.
64. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview Part II: Treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:493–514. doi: 10.1016/j.jaad.2010.10.043.
65. Feng H, Gutierrez D, Rothman L, Meehan S, Sicco KL. Lichen planus pigmentosus. *Dermatol Online J.* 2018 Dec 15;24(12).
66. Filippi M, Rocca MA. Simvastatin and cognition in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2017 Aug;16(8):572-573. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30162-X. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600188.
67. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Sep;140(3):654-62.
68. García-GarcíaB, Munguía-CalzadaP, Aubán-ParienteJ, ArgenzianoG, Vázquez-LópezF. Dermoscopy of lichen planus: Vascular and Wickham striae variations in the skin of colour. *Australas J Dermatol.* 2019 Nov;60(4):301-304. doi: 10.1111/ajd.13052.

69. Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy A Pigment Cell Res. 2003 Aug; 16(4):322-32
70. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K, Therapy Guidelines, Audit Subcommittee. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol. 2008;159:1051–1076. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08881.x.
71. Gilhar A, Zelickson B, Ulman Y, Etzioni A. In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. J Invest Dermatol (1995) 105(5):683–6. 10.1111/1523-1747.ep12324456
72. Gilje O, O’Leary PA, Baldes EY. Capillary microscopic examination in skin disease. Arch Dermatol 1958; (68): 136–145.
73. Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. Clin Sci (Lond) 2011;120:99-120.
74. Golińska J, Sar-Pomian M, RudnickaL .Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails - a systematic review.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Apr;33(4):648-660. doi: 10.1111/jdv.15344.
75. Gopinathan T. A study of the lesion of vitiligo. Arch Dermatol (1965) 91: 397–404.
76. Grimes PE. White patches and bruised souls: advances in the pathogenesis and treatment of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2004;51(1)(suppl):S5-S7.
77. Gullu S, Emral R, Bastemir M, Parkes AB, Lazarus JH. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2005 Jul;153(1):41-8. doi: 10.1530/eje.1.01941. PMID: 15994744.
78. Habib A and Raza N: Clinical pattern of vitiligo. J Coll Physicians Surg Pak 22: 61-62, 2012.
79. Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontologia Electronica 4(1): 9pp. http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm

80. Hara M, Toyoda M, Yaar M, Bhawan J, Avila EM, Penner IR, Gilcrest BA. Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med.* 1996;184:1385–1395. doi: 10.1084/jem.184.4.1385.
81. Hashemi, M., Hoshyar, R., R Ande, S., Chen, Q. M., Solomon, C., Zuse, A., & Naderi, M. (2017). Mevalonate cascade and its regulation in cholesterol metabolism in different tissues in health and disease. *Current molecular pharmacology*, 10, 13-26
82. Hasse S, Gibbons NC, Rokos H, Marles LK, Schallreuter KU. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: More evidence for H₂O₂ stress. *J Invest Dermatol* 2004;122:307-13
83. Hazneci E, Karabulut AB, Oztürk C, Batçioğlu K, Doğan G, Karaca S, et al. A comparative study of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and nitrate levels in vitiligo patients. *Int J Dermatol* 2005;44:636-40.
84. Hertz KC, Gazze LA, Kirkpatrick CH, Katz SI. Autoimmune Vitiligo: Detection of Antibodies to Melanin-Producing Cells. *N Engl J Med* (1977) 297(12):634–7. 10.1056/NEJM197709222971204
85. Ianoși SL, Forsea AM, Lupu M, Ilie MA, Zurac S, Boda D, Ianosi G, Neagoe D, Tutunaru C, Popa CM, Caruntu C. Role of modern imaging techniques for the in vivo diagnosis of lichen planus. *Exp Ther Med.* 2019 Feb;17(2):1052-1060. doi: 10.3892/etm.2018.6974.
86. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S, Jhakar D, Udayan UK, Chaudhary RKP. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept.* 2018 Oct 31;8(4):299-302. doi: 10.5826/dpc.0804a10. eCollection 2018 Oct.
87. Kawauchi T, Chihama K, Nabeshima YI, Hoshino M. Cdk5 phosphorylates and stabilizes p27kip1 contributing to actin organization and cortical neuronal migration. *Nat Cell Biol*(2006) 8(1):17–26. 10.1038/ncb1338
88. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2009 Oct;301(10):731-7. doi: 10.1007/s00403-009-0964-4. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19488773.

89. Khattri, S., & Zandman-Goddard, G. (2013). Statins and autoimmunity. *Immunologic research*, 56, 348-357.
90. Khemis A, Fontas E, Moulin S, Montaudié H, Lacour JP, Passeron T. Apremilast in Combination with narrowband UVB in the treatment of vitiligo: A 52-week monocentric prospective randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1533–1537.e2. doi: 10.1016/j.jid.2019.11.031.
91. Komen L, da Graca V, Wolkerstorfer A, et al. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):437–443
92. Kroon MW, Kemp EH, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ, et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27(9):1172–75. 10.1111/j.1468-3083.2012.04501
93. Krüger C and Schallreuter KU: A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 51: 1206-1212, 2012.
94. Kumar Jha, A., Sonthalia, S., Lallas, A., & Chaudhary, R. K. P. (2017). Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *International Journal of Dermatology*, 57(1), 50–54. doi:10.1111/ijd.13795
95. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, Glushkova N, Sabirov U, Adilgozhina S, Tuleutayeva R, Semenova Y. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 10;15(11):e0241445. doi: 10.1371/journal.pone.0241445. PMID: 33170870; PMCID: PMC7654800.
96. Lacarrubba F, Verzì AE, Dinotta F, Scavo S, Micali G. Dermoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015 Oct;150(5):521-31. PMID: 26333553.
97. Lai LG, Xu AE. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of vitiligo, nevus depigmentosus and nevus anemicus. *Skin Res Technol*. 2011;17:404–10.
98. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*. 1996; 148:1219-1228.

99. le Poole IC, van den Wijngaard RMJGJ, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or Absence of Melanocytes in Vitiligo Lesions: An Immunohistochemical Investigation. *J Invest Dermatol* (1993) 100:816-22. doi: 10.1111/1523-1747.ep12476645
100. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, Bae JM. Treatment outcomes of topical calcineurin inhibitor therapy for patients with vitiligo: A systematic review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019; 155:929–938. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696.
101. LERNER AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1959 Feb;32(2, Part 2):285-310. PMID: 13641799.
102. Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: A Meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017; 33:22–31. doi: 10.1111/phpp.12277.
103. Li S, Zhu G, Yang Y, Guo S, Dai W, Wang G, et al. Oxidative stress-induced chemokine production mediates CD8⁺ T cell skin trafficking in vitiligo. In *J Investig Dermatol Symp Proc* 2015;17:32-3.
104. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, Linkner RV, Lebwohl M. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan;151(1):42-50. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1875. PMID: 25230094.
105. Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):411-20. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.022. Epub 2009 Jul 3. PMID: 19577331.
106. Lotti T, Agarwal K, Podder I, Satolli F, Kassir M, Schwartz RA, Wollina U, Grabbe S, Navarini AA, Mueller SM, Goldust M. Safety of the current drug treatments for vitiligo. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19:499–511. doi: 10.1080/14740338.2020.1729737.
107. Martis J, Bhat R, Nandakishore B and Shetty JN: A clinical study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68: 92-93, 2002.

108. Mazzilli S, Cosio T, Diluvio L, Vollono L, Gonzalez S, Di Prete M, Orlandi A, Bianchi L, Campione E. Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy in the Diagnosis and Management of Nail Fold Squamous Cell Carcinoma. *J Med Life*. 2020 Jan-Mar;13(1):107-111. doi: 10.25122/jml-2019-0129.
109. Meng R, Zhao G, Cai R Application of polarized light dermoscopy in the early diagnosis of vitiligo and its differential diagnosis from other depigmented diseases. *Chin J Dermatol* 2009; 42: 810–813.
110. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014 Oct;88:12-9. doi: 10.1016/j.phrs.2014.02.009. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631782.
111. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, Lim HW, Pandya AG, Esmat SM. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:879–888. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.041.
112. Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, Garrett-Mayer E, Eby JM, Huelsmann EJ, et al. . Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med* (2013) 5(174):174ra28. 10.1126/scitranslmed.3005127
113. Narasaraju Kavalipati, Jay Shah¹, Ananthraman Ramakrishan², Hardik Vasawala Pleiotropic effects of statins, October 2015 DOI: 10.4103/2230-8210.163106
114. Nellhaus G. Acquired unilateral vitiligo and poliosis of the head and subacute encephalitis with partial recovery. *Neurology*(1970) 20(10):965. 10.1212/wnl.20.10.965
115. Nguyen S, Chuah SY, Fontas E, Khemis A, Jhingan A, Thng STG, Passeron T. Atorvastatin in Combination With Narrowband UV-B in Adult Patients With Active Vitiligo: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018 Jun 1;154(6):725-726. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6401. PMID: 29617528; PMCID: PMC6583848.
116. Niezgoda A, Winnicki A, Kosmowski T, Kowaliszyn B, Krysiński J, Czajkowski R. The Evaluation of Vitiligious lesions Repigmentation after the Administration of Atorvastatin calcium salt and Simvastatin-acid sodium salt in patients with

- active vitiligo (EVRAAS), a pilot study: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Jan 25;20(1):78. doi: 10.1186/s13063-018-3168-4.
117. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Kobner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999;135:407–413. doi: 10.1001/archderm.135.4.407.
118. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 1998;134:1532–1540. doi: 10.1001/archderm.134.12.1532.
119. Gülseren D, Hofmann-Wellenhof R. Evaluation of dermoscopic criteria for seborrheic keratosis on non-polarized versus polarized dermoscopy. *Skin Res Technol*. 2019 Nov;25(6):801-804. doi: 10.1111/srt.12721.
120. Noël M1, Gagné C, Bergeron J, Jobin J, Poirier P. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis*. 2004 May 10;3:7.
121. Nordlund JJ. The Medical Treatment of Vitiligo: An Historical Review. *Dermatol Clin*. 2017 Apr;35(2):107-116. doi: 10.1016/j.det.2016.11.001. PMID: 28317520.
122. Ntolkeras, G., Barba, C., Mavropoulos, A., Vasileiadis, G. K., Dardiotis, E., Sakkas, L. I., Hadjigeorgiou, G., & Bogdanos, D. P. (2019). On the immunoregulatory role of statins in multiple sclerosis: the effects on Th17 cells. *Immunologic research*, 1-15.
123. Nwako-Mohamadi MK, Masenga JE, Mavura D, Jahanpour OF, Mbwilo E, Blum A. Dermoscopic Features of Psoriasis, Lichen Planus, and Pityriasis Rosea in Patients With Skin Type IV and Darker Attending the Regional Dermatology Training Centre in Northern Tanzania. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Jan 31;9(1):44-51.
124. Ohbayashi N, Fukuda M. Recent advances in understanding the molecular basis of melanogenesis in melanocytes. *F1000Res* 9: F1000 Faculty Rev-608, 2020.
125. Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jan;20(1):1-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01369.x. PMID: 16405601.

126. Orecchia G, Frattini P, Cucchi ML, Santagostino G. Normal-Range Plasma Catecholamines in Patients with Generalized and Acrofacial Vitiligo: Preliminary Report. *Dermatology* (1994) 189:350–3. doi: 10.1159/000246877
127. Ortonne J-P, Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne J-P, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Skin Color and the Melanin Pigmentary System. In *Vitiligo and Other Hypomelanoses of Hair and Skin*. Boston, MA: Springer; (1983) doi: 10.1007/978-1-4615-9272-3_1
128. Pande S, Gupta M. Study of oxidative stress in vitiligo. *P J Med Sci* 2017;7:89-91.
129. Parizadeh SM, Azarpazhooh MR, Moohebaty M, Nematy M, Ghayour-Mobarhan M, Tavallaie S, Rahsepar AA, Amini M, Sahebkar A, Mohammadi M, Ferns GA. Simvastatin therapy reduces prooxidant-antioxidant balance: results of a placebo-controlled cross-over trial. *Lipids*. 2011 Apr;46(4):333-40. doi: 10.1007/s11745-010-3517-x.
130. Passeron T. Medical and maintenance treatments for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35:163–170. doi: 10.1016/j.det.2016.11.007.
131. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using Janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: Systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*: Apr 2, 2020 (Epub ahead of print).
132. Picardo M, Dell'Anna ML. Oxidative stress and intrinsic defects. In: *Vitiligo*. Cham: Springer; 2019. p. 277-83.
133. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, Taieb A. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jun 4;1:15011. doi: 10.1038/nrdp.2015.11. PMID: 27189851.
134. Piccolo V. Update on Dermoscopy and Infectious Skin Diseases. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Dec 31;10(1):e2020003. doi: 10.5826/dpc.1001a03.
135. Rehfield, P., Kopes-Kerr, C., & Clearfield, M. (2013). The evolution or revolution of statin therapy in primary prevention: where do we go from here? *Current atherosclerosis reports*, 15, 298.

136. Richmond JM, Bangari DS, Essien KI, et al. Keratinocyte-derived chemokines orchestrate T-cell positioning in the epidermis during vitiligo and may serve as biomarkers of disease. *J Invest Dermatol.* 2017;137:350–358.
137. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Group VW. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:17–29. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.010.
138. Sahebkar A, Rathouska J, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P. Statin impact on disease activity and C-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2016 Apr;15(4):344-53. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.007. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26747436.
139. Salinas-Santander M, Sanchez-Dominguez C, Cantú-Salinas C, Ocampo-Garza J, Cerda-Flores R, Ortiz-López R and Ocampo-Candiani J: Vitiligo: Factores asociados con su aparición en pacientes del Noreste de México. *Dermatol Rev Mex:* 232-238, 2014 (In Spanish).
140. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Peters EM, Marles LK, et al. Epidermal H₂O₂ accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH₄) recycling in vitiligo: Identification of a general mechanism in regulation of all 6BH₄-dependent processes? *J Invest Dermatol* 2001;116:167-74.
141. Scholtz JR, Williamson C. Vitiligo in (apparent) dermatomal distribution. *AMA Arch Dermatol Syphilol* (1951) 64(3):366. 10.1001/archderm.1951.01570090113017
142. Sehgal VN and Srivastava G: Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73: 149-156, 2007.
143. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, Katoulis A, Rigopoulos D, Sotiriou E, Stratigos A, Vakirlis E, Lallas A. Dermoscopy of Common Inflammatory Disorders. *Dermatol Clin.* 2018 Oct;36(4):359-368. doi: 10.1016/j.det.2018.05.003.
144. Shi Q, Zhang W, Guo S, Jian Z, Li S, Li K, et al. Oxidative stress-induced overexpression of miR-25: The mechanism underlying the degeneration of melanocytes in vitiligo. *Cell Death Differ* 2016;23:496-508.

145. Shin JW, Nam KM, Choi HR, Huh SY, Kim SW, Youn SW, Huh CH, Park KC. Erythrocyte malondialdehyde and glutathione levels in vitiligo patients. *Ann Dermatol*. 2010 Aug;22(3):279-83. doi: 10.5021/ad.2010.22.3.279. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20711263; PMCID: PMC2917680.
146. Skobowiat C, Postlethwaite AE, Slominski AT. Skin exposure to ultraviolet B rapidly activates systemic neuroendocrine and immunosuppressive responses. *Photochem Photobiol*. 2017;93:1008–1015. doi: 10.1111/php.12642.
147. Skobowiat C, Slominski AT. UVB activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis in C57BL/6 Mice. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1638–1648. doi: 10.1038/jid.2014.450.
148. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2004;84:1155–1228. doi: 10.1152/physrev.00044.2003.
149. Slominski A, Zmijewski MA, Pawelek J. L-tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melanocyte functions. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:14–27. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00898.x.
150. Slominski AT, Zmijewski MA, Plonka PM, Szaflarski JP, Paus R. How UV light touches the brain and endocrine system through skin, and Why. *Endocrinology*. 2018;159:1992–2007. doi: 10.1210/en.2017-03230.
151. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, et al. Confetti-like depigmentation: a potential sign of rapidly progressing vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:272-275.
152. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, Sirignano S, O'Leary R, Vandergriff T, Hynan LS, Pandya AG. Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):272-5. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.014. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26054430.
153. Speeckaert R, Melsens E, Toelle SP, Speeckaert M, De Schepper S, et al. The distribution pattern of segmental vitiligo: Clues for somatic mosaicism. *Br J Dermatol* (2013) 168(1):56–64. 10.1111/bjd.12013
154. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(2):268-273.

155. Sven Neynaber and Hans Wolff. Diagnosis of scabies with dermoscopy. *CMAJ* June 03, 2008 178 (12) 1540-1541.
156. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, Ezzedine K, Gauthier Y, Gawkrödger DJ, Jouary T, et al. Guidelines for the management of vitiligo: The European dermatology forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168:5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
157. Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Nov-Dec;80(6):505-8. doi: 10.4103/0378-6323.144144.
158. Togha M, Karvigh SA, Nabavi M, Moghadam NB, Harirchian MH, Sahraian MA, Enzevaei A, Nourian A, Ghanaati H, Firouznia K, Jannati A, Shekiba M. Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2010 Jul;16(7):848-54. doi: 10.1177/1352458510369147. Epub 2010 May 20. PMID: 20488825.
159. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol* (2012) 132(11):2601–9. 10.1038/jid.2012.181
160. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*. 2020 Jan;87(1):37-42. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.018. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30735805.
161. Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Hynan LS, Pandya AG. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*. 2019;180:193–194. doi: 10.1111/bjd.17150.
162. Tremiteria S. Vitiligo from spinal anesthesia. *Rinascenza Med* (1927) 4:107–8.
163. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P. Local Immune Response in Skin of Generalized Vitiligo Patients. *Lab Invest* (2000) 80:1299–309. 10.1038/labinvest.3780138

164. Van Geel N, De Lille S, Vandenhoute S, Gauthier Y, Mollet I, Brochez L, et al. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25(6):673–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03847.
165. Vanderweil SG, Amano S, Ko WC, Richmond JM, Kelley M, Senna MM, Pearson A, Chowdary S, Hartigan C, Barton B, Harris JE. A double-blind, placebo-controlled, phase-II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):150-151.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.015. PMID: 27986135; PMCID: PMC5176345.
166. Verzì AE, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. Dermatoscopy of Parasitic and Infectious Disorders. *Dermatol Clin*. 2018 Oct;36(4):349-358. doi: 10.1016/j.det.2018.05.002. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30201144.
167. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88:76–83. doi: 10.1590/s0365-05962013000100009.
168. Vos MHE, Nguyen KP, Van Erp PEJ, Van de Kerkhof PCM, Driessen RJB, Peppelman M. The value of (video)dermoscopy in the diagnosis and monitoring of common inflammatory skin diseases: a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2018 Oct 1;28(5):575-596. doi: 10.1684/ejd.2018.3396.
169. Wang X, Du J, Wang T, Zhou C, Shen Y, Ding X, Tian S, Liu Y, Peng G, Xue S, et al: Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: A community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol* 93: 62-65, 2013.
170. Wood RW. Secret communications concerning light rays // *J Physiol*.- 1919.-5e serie.- t IX.
171. Wu CS, Yu CL, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol*. 2004;13:755–763. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00221
172. Wu Q, Fung AH, Xu ML, Poon K, Liu EY, Kong XP, et al. Microphthalmia-associated transcription factor up-regulates acetylcholinesterase expression during melanogenesis of murine melanoma cells. *J Biol Chem* 2018;293:14417-28.

173. Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, Gao T. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci*. 2016 Jan;81(1):3-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.09.003. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26387449.
174. Yaghoobi R, Omidian M and Bagherani N: Vitiligo: A review of the published work. *J Dermatol* 38: 419-431, 2011.
175. Yang L, Yang S, Lei J, et al. Role of chemokines and the corresponding receptors in vitiligo: a pilot study. *J Dermatol*. 2018;45:31–38.
176. Yi X, Guo W, Shi Q, Yang Y, Zhang W, Chen X, Kang P, Chen J, Cui T, Ma J, Wang H, Guo S, Chang Y, Liu L, Jian Z, Wang L, Xiao Q, Li S, Gao T, Li C. SIRT3-Dependent Mitochondrial Dynamics Remodeling Contributes to Oxidative Stress-Induced Melanocyte Degeneration in Vitiligo. *Theranostics*. 2019 Feb 28;9(6):1614-1633. doi: 10.7150/thno.30398. PMID: 31037127; PMCID: PMC6485185.
177. Yu R, Broady R, Huang Y, Wang Y, Yu J, Gao M, et al. . Transcriptome Analysis Reveals Markers of Aberrantly Activated Innate Immunity in Vitiligo Lesional and Non-Lesional Skin. *PloSOne* (2012) 7(12):e51040. 10.1371/journal.pone.0051040
178. Zaima H, Koga M. Clinical course of 44 cases of localized type vitiligo. *J Dermatol* (2002) 29(1):15–19. 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00158.
179. Zalaudek I, Conforti C, Guarneri F, Vezzoni R, Deinlein T, Hofmann-Wellenhof R, Caterina Longo, Moscarella E, Harald Kittler, Giuseppe Argenziano, Giuffrida R. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and non-congenital nevus-associated melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 28. pii: S0190-9622(20)30737-4. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.120.
180. Zapolska-Downar D, Siennicka A, Kaczmarczyk M, Kołodziej B, Naruszewicz M. Simvastatin modulates TNFalpha-induced adhesion molecules expression in human endothelial cells. *Life Sci*. 2004 Jul 30;75(11):1287-302. doi: 10.1016/j.lfs.2004.03.005. PMID: 15234187.
181. Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, Gao XH and Chen HD: The prevalence of vitiligo: A meta-analysis. *PLoS One* 11: e0163806, 2016.
182. Zhou Q1, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):467-78.