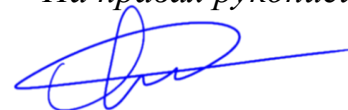


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Вовденко Ксения Андреевна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Ломоносов Константин Михайлович

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Определение, классификация витилиго.....	12
1.2 Эпидемиология витилиго.....	13
1.3 Современный взгляд на этиопатогенез заболевания.....	14
1.4 Роль иммунных нарушений в развитии витилиго.....	16
1.4.1 Роль врожденного и адаптивного иммунитета при витилиго.....	16
1.4.2 Роль цитокинов при витилиго.....	19
1.5 Белок S100 – потенциальный маркер активности заболевания при несегментарном витилиго.....	24
1.6 Актуальные методы терапии витилиго.....	29
1.6.1 Медикаментозные методы.....	29
1.6.2 Фототерапия витилиго.....	33
1.7 Препарат азатиоприн и опыт его применения в различных областях медицины.....	35
1.7.1 Механизм действия азатиоприна.....	35
1.7.2 Опыт применения азатиоприна при различных патологиях.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Характеристика групп обследованных, дизайн исследования.....	40
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	42
2.3 Инструментальный метод диагностики.....	43
2.4 Лабораторные методы исследования.....	44
2.4.1 Клинический и биохимический анализы крови.....	44
2.4.2 Иммунный статус: определение уровня основных провоспалительных цитокинов, а также белка S100.....	44
2.5 Методы терапии витилиго.....	45
2.6 Оценка эффективности проводимой терапии и дерматологического индекса качества жизни.....	46

2.7 Статистическая обработка данных.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1 Клиническая характеристика больных витилиго.....	50
3.2 Анализ изменений клинической картины до и после проведенного лечения. Корреляция распространенности кожного процесса с качеством жизни больных.....	55
3.3 Оценка иммунного статуса больных витилиго до и после лечения.....	63
3.4 Оценка белка S100 как возможного патогенетического биомаркера активности кожного процесса при витилиго, его зависимость от распространенности кожного процесса и длительности заболевания.....	69
3.5 Оценка безопасности применения азатиоприна для лечения несегментарного витилиго.....	72
3.6 Клинические примеры.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Витилиго – хроническое приобретенное заболевание кожи, клинически характеризующееся наличием на коже резко отграниченных участков депигментации молочно-белого цвета, возникающих вследствие потери эпидермальных меланоцитов или их дисфункции (Lotti и др., 2019). Распространенность варьирует в пределах 0,5 - 2% во всем мире среди взрослых и детей (Krüger С. и др, 2012, Silverberg N.B. и др., 2015). При этом заболеваемость не зависит от пола и расы (Zhang Y. и др., 2016).

Проблема витилиго остается актуальной, прежде всего в связи с выраженным влиянием заболевания на качество жизни пациентов и их психо-социальную адаптацию. Около 75% больных имеют различной степени психологические расстройства (Ломоносов К.М. и др., 2023, Vibeau К. и др., 2023).

Общепринятой считается классификация витилиго на следующие типы: сегментарный, при котором область поражения, как правило, находится в пределах одного сегмента и имеет одностороннее расположение, и несегментарный, при котором область поражения выходит за пределы одного сегмента и имеет двустороннее симметричное расположение (Bergqvist С. и др., 2020). Также отдельно выделяют смешанный и неклассифицированный типы (Faria A.R. и др., 2015). Несегментарное витилиго отличается постепенным распространением пятен и увеличением их площади на протяжении длительного времени, что, по-видимому, связано с упорным прогрессирующим течением кожного процесса.

Несмотря на множество проведенных исследований, этиопатогенез витилиго до настоящего времени изучен недостаточно. Заболевание является многофакторным и представлено сложными взаимодействиями между генетическими и негенетическими факторами. Выделяют несколько гипотез развития витилиго, среди которых выделяют генетическую, аутоиммунную, нейрогуморальную, оксидативного стресса, аутоцитотоксическую. Однако, по

мнению большинства экспертов, лидирующими факторами повреждения эпидермальных меланоцитов и нарушения процессов меланогенеза в коже больных витилиго являются аутоиммунные процессы. (Frisoli и др., 2020) В пользу теории аутоиммунного ответа в развитии заболевания свидетельствует циркуляция антимеланоцитарных антител в сыворотке крови, присутствие CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в перифолликулярном и периваскулярном лимфоцитарном инфильтрате вокруг очагов и повышенная выработка цитокинов (Maħa A El-Gayyar и др., 2020; Gholijani и др., 2020). Именно аутоиммунной теории придается ведущее значение в развитии несегментарного витилиго.

С учетом клинического течения несегментарного витилиго применение препарата азатиоприн является перспективным направлением.

Азатиоприн является производным 6-меркаптопурина и относится к группе антиметаболитов, широко используется в лечении буллезных дерматозов, тяжелого атопического дерматита, актинического кератоза и многих других кожных заболеваний (Chavez-Alvarez и др., 2020). Препарат подавляет синтез ДНК, РНК в лимфоцитах, снижает скорость образования IgG и IgM, приводя к падению общего уровня иммуноглобулинов; Способен угнетать функцию как Т-, так и В-лимфоцитов, а также их бласттрансформацию. Азатиоприн оказывает влияние преимущественно на Т-клеточно-опосредованные реакции: снижается активность CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, так как они более чувствительны к действию препарата, чем CD4<sup>+</sup> лимфоциты. Отмечено также опосредованное действие азатиоприна на гуморальный иммунитет – через снижение выработки цитокинов CD4<sup>+</sup> лимфоцитами. Кроме того, нарушаются процессы распознавания антигена за счет торможения экспрессии клеточных рецепторов на лимфоидных клетках (Оковитый С.В., 2003).

Таким образом, на основании этиопатогенетических изменений при витилиго и механизма действия азатиоприна возможно применение этого препарата при данном заболевании. Однако монотерапия азатиоприном является слабоэффективной методикой, хоть и способна вызывать пигментацию очагов витилиго. Наиболее перспективно применение данного препарата в комбинации с

фототерапией, для лучшей стимуляции процессов репигментации, а также значительного сокращения количества фотопроцедур.

На сегодняшний день терапия витилиго направлена преимущественно на воспалительные и иммунные нарушения. Целью терапевтических мероприятий является прекращение прогрессирования заболевания и стимуляция репигментации очагов. Немаловажным аспектом является улучшение качества жизни пациентов. В первую очередь применяются топические глюкокортикостероидные препараты и топические ингибиторы кальциневрина. В мировой практике в терапии витилиго «золотым стандартом» является узкополосная фототерапия УФБ-311 нм, стимулирующая регенерацию меланоцитов (Олисова О.Ю. и др. 2024). При прогрессирующем, генерализованном процессе назначаются системные глюкокортикостероидные препараты в виде мини-пульс терапии, однако применение данных препаратов ограничено в виду развития многочисленных побочных эффектов при их длительном применении, не оправдывающих характер клинической динамики заболевания.

Таким образом, несмотря на то, что существует множество вариантов лечения витилиго, многие из них не являются достаточно эффективными, что требует дальнейшей разработки долгосрочных и безопасных методов терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

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

## **Цель и задачи исследования**

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

Задачи исследования:

1) Провести иммунологическое исследование с оценкой цитокинового профиля (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ), а также белка S100 у больных прогрессирующим несегментарным витилиго с определением наиболее значимых биомаркеров.

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

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

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

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

## **Научная новизна**

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

переносимости метода.

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

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

4. Впервые в России проведен анализ экспрессии патогенетического биомаркера активности витилиго белка S100 в сыворотке крови больных прогрессирующим несегментарным витилиго и выявлена прямая корреляционная связь между активностью кожного процесса и повышенным уровнем данного биомаркера в сыворотке крови больных витилиго.

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

2. В ходе исследования установлено преимущество комбинации азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм по сравнению с монотерапией УФБ-311 нм, которая способствует более быстрому достижению клинического эффекта и,

соответственно, снижению количества процедур и общей дозы УФ-лучей при минимизации побочных эффектов.

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

### **Методология и методы исследования**

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

### **Личный вклад автора**

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

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

1. Комбинация азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм при лечении больных прогрессирующим несегментарным витилиго является эффективной и безопасной, что подтверждается снижением средних показателей индексов VASI и ДИКЖ.
2. Азатиоприн в комбинации с УФБ-терапией 311 нм оказывает системный иммуномодулирующий эффект, который заключается в нормализации основных показателей провоспалительных цитокинов.
3. Белок S100 может быть использован в качестве патогенетического биомаркера активности витилиго, оценка данного показателя в динамике может указывать на эффективность от проводимой терапии прогрессирующего витилиго.
4. Использование азатиоприна в комбинации с УФБ-терапией 311 нм значительно повышает качество жизни пациентов с витилиго.

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

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

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

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

Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

- XXXVIII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Пациент-ориентированная дерматология и косметология» (г. Москва, 14 мая 2021 г.). Доклад: «Современные методы лечения витилиго».

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

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

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

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение, классификация витилиго

Витилиго — это приобретённое кожное заболевание, относящееся к группе дисхромий, проявляющееся образованием депигментированных пятен на различных участках кожи, что происходит из-за разрушения или нарушения функции меланоцитов.

В настоящее время выделяют 4 основные формы витилиго: несегментарное, сегментарное, смешанное и неклассифицируемое витилиго. [136] Проведение дифференциального диагноза между несегментарным и сегментарным витилиго важно для определения прогноза заболевания, а также подбора рациональной терапии. Несегментарное витилиго характеризуется билатеральным, часто симметричным расположением депигментированных пятен на различных участках кожного покрова. первоначально может иметь акрофациальное распространение, но позже может прогрессировать до генерализованной или универсальной формы. Несегментарное витилиго, в свою очередь, согласно современным представлениям, делится на следующие формы: акрофациальная, слизистых оболочек, генерализованная, универсальная, смешанная. Несегментарное витилиго ассоциировано также с такими аутоиммунными патологиями как аутоиммунный тиреоидит, очаговая алопеция, сахарный диабет 2 типа, системная красная волчанка и ревматоидный артрит. [16, 25, 61, 75, 76] Также описаны случаи манифестации аутоиммунного полигландулярного синдрома, наследственных иммунодефицитов и других моногенетических заболеваний. [126,111]

При сегментарном витилиго депигментированные пятна характеризуется односторонним и полосообразным распределением, зачастую в пределах одного дерматома. Пятна имеют более локализованный характер, склонны к стабилизации в течение 1 года после начала. [65]

При смешанном витилиго отмечается сочетание несегментарного и сегментарного витилиго.

Неклассифицируемые типы витилиго включают фокальное витилиго (только одно изолированное депигментированное поражение), точечное витилиго (депигментация, подобная конфетти), гипохромное витилиго (гипопигментированные пятна у пациентов с темным типом кожи) и фолликулярное витилиго (изолированная лейкотрихия). Все эти типы были описаны только в отдельных отчетах, в основном у пациентов с темной кожей. [76, 136]

## 1.2 Эпидемиология витилиго

Распространенность витилиго по всему миру составляет 0,5 – 2 %. [74, 106, 130, 176]

Заболевание не имеет этнической, расовой или социально-экономической предрасположенности. Витилиго может затронуть все возрастные группы, причем почти у половины пострадавших людей заболевание развилось в возрасте до 20 лет без каких-либо гендерных различий. [49, 162]

Взрослые и дети обоих полов страдают одинаково, хотя женщины и девочки обращаются за лечением чаще, что связано с большим социальным влиянием на жизнь данной категории пациентов. [53, 176] Отмечены широкие географические различия в распространенности заболевания: согласно исследованию, проведенному в китайской провинции Шэньси, отмечено, что распространенность витилиго составляет около 0,093% [175], в то время как в различных регионах Индии показатели достигали 8,8%. [41, 150] Сегментарное витилиго встречается в 5-16% случаев витилиго, однако его частота и распространенность до конца не установлены. [85, 155] Также имеются данные, что распространенность сегментарного витилиго может достигать 5-30% от общего числа случаев. [85, 104, 112, 128]. Данные показатели варьируются вследствие различий в классификации заболевания в зависимости от регионов, отсутствия единого мнения насчет классификации витилиго по всему миру, непоследовательных отчетов пациентов. Несегментарное витилиго может развиваться в любом возрасте, но чаще всего

встречается у молодых людей в возрасте от 10 до 30 лет. [51, 127, 150] У 25% пациентов с витилиго заболевание дебютирует до 10 лет, почти у 50% — до 20 лет, а у 70-80% — до 30 лет. [150, 129]

В Российской Федерации сведения о распространенности витилиго отсутствуют.

### **1.3 Современный взгляд на этиопатогенез заболевания**

Этиология витилиго до сих пор остается плохо изученной. По-видимому, существует генетическая предрасположенность с полигенным и многофакторным наследованием. К развитию витилиго причастны многочисленные факторы, включая: стресс, механические травмы, воздействие солнечного света, инфекции, злокачественные опухоли, нейронные аномалии, дисфункция рецепторов мелатонина, нарушение миграции меланоцитов, некоторые лекарства и цитотоксические соединения, эндокринные заболевания. Данные причинные факторы могут действовать независимо или дополнять друг друга. [94] Витилиго характеризуется потерей функционирующих меланоцитов, чему может способствовать множество механизмов, среди которых выделяют генетические, аутоиммунные реакции, окислительный стресс, метаболические нарушения, выработку медиаторов воспаления и отслойку клеток. [42, 63, 118, 135, 136, 174] Общий вклад каждого из этих процессов до сих пор остается предметом дискуссий. Ни одна из представленных теорий не способна в полной мере объяснить разнообразие фенотипов витилиго. Однако, большинство авторов рассматривают аутоиммунную теорию в качестве ведущей. [77, 134] Некоторые авторы рассматривают врожденный дефект в меланоцитах как пусковой механизм развития заболевания. В этой модели окислительный стресс в меланоцитах приводит к местной воспалительной реакции и активации врожденных иммунных процессов, которые у людей с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунитета вызывают меланоцит-специфические цитотоксические иммунные ответы. [173] Следует отметить, что в прогрессирующую потерю меланоцитов

могут быть вовлечены несколько механизмов, которые заключаются либо в иммунной атаке, либо в дегенерации и отслоении клеток. Теория конвергенции" или "интегрированная теория" предполагает, что при витилиго несколько механизмов могут работать совместно, способствуя разрушению меланоцитов, что в конечном итоге приводит к одному и тому же клиническому результату. [94, 135, 138, 172, 173]

Важной теорией в развитии витилиго является генетическая. В пользу данной теории служит высокая частота развития витилиго у родственников первой линии. Около 20% пациентов с витилиго имеют как минимум одного родственника первой степени родства с витилиго, а относительный риск развития витилиго у родственников первой степени родства увеличивается в 7-10 раз. Риск, приписываемый генетическому компоненту, оценивается в 75-83%, в то время как факторы окружающей среды охватывали бы остальные 20%. [116]

Исследования семей, близнецов и сегрегационный анализ характеризуют витилиго как многофакторное заболевание, с полигенным типом наследования. Обнаружена ассоциация с различными генетическими локусами в популяциях, например с генами комплекса гистосовместимости (HLA-гаплотипами) HLA I и II типа. [64, 89]

Начальным же звеном деструкции меланоцитов, согласно многочисленным исследованиям, является оксидативный стресс. Теория развития витилиго в следствие оксидативного стресса подтверждается выработкой активных форм кислорода, индуцируемых внутренними (воспаление и синтез белка) и внешними факторами (ультрафиолетовое воздействие и фенольные соединения). Параллельно данным факторам усугубляет процесс и дефект в антиоксидантной системе, сопровождающегося нарушением клеточного гомеостаза, приводящего к повреждению клеток. [164]

Окислительный стресс, возникающий в меланоцитах, является аутоиммунным триггером при витилиго, тем самым активируя врожденный иммунный ответ.

## **1.4 Роль иммунных нарушений в развитии витилиго**

Аутоиммунная или аутовоспалительная теория развития витилиго является лидирующей согласно современным данным. Данная гипотеза основывается на частой ассоциации витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет 2 типа, очаговая алопеция, системная красная волчанка. Ассоциация между витилиго и аутоиммунными заболеваниями может быть объяснена генетической предрасположенностью к аутоиммунитету. [151]

### **1.4.1 Роль врожденного и адаптивного иммунитета при витилиго**

Врожденный иммунитет может служить связующим звеном между оксидативным стрессом и приобретенным иммунитетом при витилиго. [86] Сигналом активации врожденной иммунной системы служит наличие дендритных клеток, макрофагов и натуральных киллеров в пораженной коже пациентов с витилиго, включая область вокруг очагов.[166, 169] В пораженных участках кожи и в сыворотке крови пациентов, страдающих от витилиго, были обнаружены натуральные киллеры, а также клетки, продуцирующие ИНФ- $\gamma$ . [169] В периферической крови больных и в участках депигментации обнаруживаются и провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15 и ФНО- $\alpha$ , что характерно для масштабной активации врожденного иммунитета.[17, 81] Врожденный иммунный ответ также опосредуется путем выработки меланоцитами различных экзосом, включая меланоцит-специфические антигены, микро-РНК, белки теплового шока и DAMPs (молекулярные паттерны, связанные с повреждением). [157] Данные экзосомы представляют аутоантигены дендритным клеткам, которые трансформируются в антигенпрезентирующие клетки. [27]

Отмечена наиболее частая ассоциация взаимосвязи между витилиго и белком теплового шока 70, который идентифицируется в поврежденной и периочаговой области. Индуцируемый белок теплового шока 70 играет важную роль в активации

дендритных клеток. Во внеклеточном пространстве идентификация данных белков клетками иммунной системы приводит к передаче сигнала, который приводит к высвобождению интерферона- $\gamma$ .

Исследования сообщают об aberrантной активации врожденных иммунных клеток в коже пациентов с витилиго, включая привлечение естественных клеток-киллеров и воспалительных дендритных клеток. [166, 113] Предполагается, что из участков поражения антиген-презентирующие клетки перемещаются в лимфатические узлы для предоставления меланоцитарных антигенов Т-клеткам с последующей их активацией. В свою очередь клетки врожденного иммунного ответа производят цитокины, привлекающих и активирующих аутореактивные Т-клетки, повреждающих затем напрямую меланоциты.[25, 118]

Активация врожденного иммунного ответа, вызванная повреждением меланоцитов, пострадавших от окислительного стресса, способствует секреции цитокинов и презентации антигенов, что в конечном итоге приводит к активации приобретенной иммунной системы, где аутореактивные Т-клетки усиливают деструкцию меланоцитов.

Витилиго характеризуется дисбалансом между регуляторными и эффекторными Т-клетками, нарушенной функцией регуляторных Т-клеток, а также повышенной пролиферацией CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.[82] Эта иммунная активация является последним этапом последовательных фаз патогенетического процесса при витилиго. Меланоциты и кератиноциты, подвергшиеся окислительному стрессу и повреждению, выделяют молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs). Эти сигналы распознаются рецепторами обнаружения образов (PRRs), которые экспрессируются различными типами клеток врожденного иммунитета, включая дендритные клетки. [163] Клетки врожденной иммунной системы экспрессируют различные рецепторы, такие как Toll-подобные рецепторы на поверхности клеточной мембраны и NOD-подобные рецепторы (NLR) в цитоплазме. [32] Некоторые NLR, такие как NLRP1 и NLRP3 (The NOD-like receptor family pyrin domain containing 1 и 3), начинают работать в ответ на окислительный стресс, а также на фоне контакта с продуктами деградации

клеток; NLRP1 и NLRP3 входят в состав комплекса инфламмосомы, который при активации запускает высвобождение каспазы-1, а также цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18. [32, 119] В перилезионных кератиноцитах при витилиго происходит активация инфламмосомы, что способствует усилению Т-клеточного иммунного ответа в коже.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8<sup>+</sup>) являются ключевыми клетками, вовлеченными в патогенез заболевания. [37] При этом I тип интерферона является ключевой точкой начала иммунного ответа, играет важную роль в прогрессировании кожного процесса, а также связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. [168] Интерферон- $\alpha$ , продуцируемый плазматическими дендритными клетками, стимулирует выработку хемокинов кератиноцитами, таких как CXCL9 и CXCL10, что приводит к привлечению Т-клеток, имеющих на поверхности рецептор CXCR3. Кроме того, белок теплового шока 70 способствует воспалению кожи, дополнительно активируя плазматические дендритные клетки и выработку ими интерферона- $\alpha$ . [88]

Цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-клетки являются необходимым и достаточным звеном для деструкции меланоцитов, действуя как эффекторная ветвь аутоиммунитета. [37] Механизм их агрессии основан на продукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , в дополнение к высвобождению к гранзимов и перфоринов, вызывающих прямое повреждение меланоцитов. [139, 169] По периферии депигментированных участков в лимфоцитарном инфильтрате преобладают CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, что соотносится с активностью заболевания. [169]

Изменения приобретенного иммунного ответа отмечаются как при несегментарном, так и при сегментарном витилиго, несмотря на разные механизмы развития. При несегментарном витилиго отмечается активация системного иммунного ответа, в то время как при сегментарном подтипе отмечается локализованная цитотоксическая реакция в следствие меланоцитарного мозаицизма. [26, 95, 169]

У пациентов с несегментарным витилиго и их родственников первой линии наблюдается повышенный риск аутоиммунных заболеваний, что подтверждает гипотезу о системном аутоиммунном дисбалансе. Ассоциированные заболевания значительно различаются и зависят от пола, возраста, этнической группы и подтипа витилиго. [169] Среди аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний наиболее частым является аутоиммунный тиреоидит. Также часто встречаются заболевания органов зрения и слуха, в следствие наличия меланоцитов в роговице и ушной улитке.[61]

### **1.4.2 Роль цитокинов при витилиго**

В настоящее время накапливается все больше доказательств того, что аутоиммунные нарушения при витилиго связаны с расстройствами иммунной регуляции, вызванными нарушениями в продукции цитокинов. Цитокины представляют собой небольшие пептидные молекулы, которые функционируют как клеточные мессенджеры и регулируют иммунный ответ организма. [1] Разнообразные биологические функции цитокинов включают в себя управление гомеостазом иммунной системы, осуществление контроля за ростом и дифференцировкой клеток, участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови и кровяное давление. Цитокины являются ключевыми медиаторами для клеточной коммуникации, а их дисбаланс в конечном итоге приводит к развитию аутоиммунных реакций. [120]

На сегодняшний день известно около 200 цитокинов, которые классифицируются на несколько групп в зависимости от их структурных характеристик и биологической активности [60]:

- провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ИФН- $\gamma$ )[23];

- противовоспалительные цитокины, снижающих развитие воспаления (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ); [1, 23]

CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты продуцируют ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . ИНФ- $\gamma$  индуцирует СХС хемокиновые лиганды 9, 10 и 11, которые, связываясь со специфическим рецептором на меланоцит-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клетках, стимулируют их дальнейшую пролиферацию, миграцию в очаги воспаления и деструкцию меланоцитов.

ИНФ-гамма индуцирует Т-клеточно-опосредованный апоптоз меланоцитов. [81] Отмечено, что ось ИНФ-гамма/СХСL10 ответственна за депигментацию, прогрессию и поддержание заболевания в мышинной модели витилиго. [57, 87]

ФНО- $\alpha$  является провоспалительным цитокином, вовлеченным в Th1- ответ и иммунный гомеостаз.

Согласно литературным данным, существует значительная положительная корреляция между уровнем ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и формой, а также активностью заболевания у пациентов с несегментарным витилиго. Установлено, что уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с витилиго значительно выше, чем у здоровых людей. [5, 25, 169] Кроме упомянутых ранее цитокинов Аноубхути и др., 2019 г., в своем исследовании наблюдали значительные повышенные уровни ИЛ-2, -17 и -22. Влияние же ИЛ-1 $\beta$  на патогенез витилиго все еще остается неясным, поскольку разные авторы описывают отличные друг от друга результаты проведенных иммунологических исследований.

ИНФ- $\gamma$  и индуцирующие его гены кодируют хемокиновый рецептор CXCR3, а также его лиганды - CXCL9 и CXCL10, обнаруживающиеся в периферической крови пациентов с витилиго [169], а также в пораженной коже, являются ключевыми в активации CD8<sup>+</sup> Т-клеток.[30, 57, 169] Главными продуцентами данных хемокинов являются кератиноциты. CXCL9 провоцирует глобальную дифференцировку аутореактивных Т-клеток, в то время как CXCL10 ответственен за прогрессирование и поддержания заболевания, поэтому CXCL9 и

СХСL10 могут быть потенциальными биомаркерами активности кожного процесса (Рисунок 1).

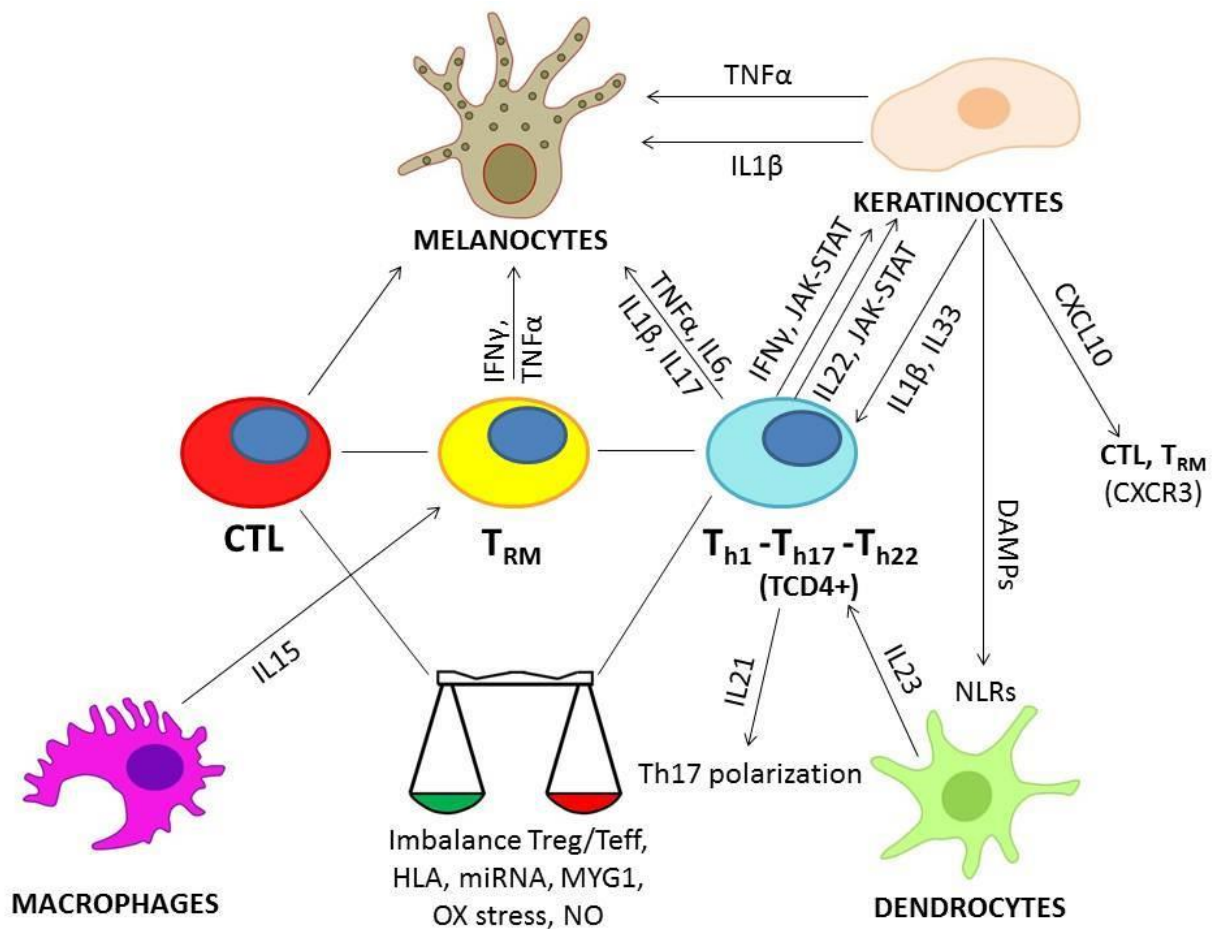


Рисунок 1 - Роль основных клеточных популяций и интерлейкинов, вовлеченных в патогенез витилиго. Стрелками обозначены родственные пути/интерлейкины, в первую очередь участвующие во взаимодействиях между клетками

- Интерферон-гамма

ИНФ- $\gamma$  является цитокином, в наибольшей степени задействованным в подавлении пролиферации клеток, апоптозе и процессе иммуномодуляции, при этом как ИНФ- $\gamma$ , так и ФНО- $\alpha$  сверхэкспрессированны при витилиго. [13, 96, 97]

Экспрессия ИНФ- $\gamma$  связана с активностью заболевания, при этом данный цитокин играет несколько основных функций в меланоцитах: он ингибирует меланогенез, увеличивает высвобождение активных форм кислорода, индуцирует старение и апоптоз меланоцитов посредством CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. [98, 99] Клеточный ответ на ИНФ- $\gamma$  опосредуется путем Янус-киназы (JAK) и активатора транскрипции (STAT).[92] ИНФ- $\gamma$  играет ключевую роль в усилении воспаления и во взаимодействии между кератиноцитами и лимфоцитами, способствуя миграции цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, специфичных к меланоцитам, в кожу. Он также стимулирует кератиноциты к выработке хемокина CXCL10. Взаимодействие между CXCL10 и его рецептором CXCR3 на аутореактивных Т-клетках поддерживает депигментацию при витилиго, а уровень экспрессии CXCL10 в крови связан с тяжестью заболевания. В заключение, ИНФ- $\gamma$  и его нисходящий путь, по-видимому, являются одним из наиболее интересных кандидатов для таргетной терапии. [57, 103]

- Фактор некроза опухоли - альфа

Выработка ФНО- $\alpha$  увеличивается при активных кожных процессах. Этот цитокин вызывает дисфункцию меланоцитов и клеточную гибель через несколько ведущих механизмов: оказывает влияние на фактор транскрипции, связанный с микрофталмией (MITF), активирует рецептор меланоцитарстимулирующего гормона (MSHR), а также снижает функцию рецептора меланокортина-1 (MC1R), что вызывает токсичность меланоцитов и увеличивает производство активных форм кислорода. Однако, было отмечено также, что этот провоспалительный цитокин может выполнять протекторные функции при витилиго, активируя и способствуя развитию Treg-клеток.[83] Поэтому нельзя однозначно определить четкую роль ФНО- $\alpha$  в патогенезе витилиго. [45, 47, 167]

- Интерлейкин-1 $\beta$

Данный цитокин является одним из основных продуктов воспаления и занимает важное место в запуске воспалительной реакции при витилиго. ИЛ-1 $\beta$  снижает экспрессию мРНК MITF-М фактора, стимулирующего экспрессию генов дифференцировки меланоцитов.[100] Окислительный стресс способствует

повышению концентрации ИЛ-1 $\beta$  в кератиноцитах пациентов с витилиго, а также его уровни коррелируют с активностью и тяжестью заболевания. [32]

#### -Интерлейкин-2

ИЛ-2 является плеiotропным цитокином, который сигнализирует через ИЛ-2-рецептор и выполняет широкий спектр эффектов на иммунную систему: стимулирует рост Т-клеток, усиливает цитолитическую активность естественных киллеров (NK-клеток), индуцирует дифференцировку регуляторных Т (Treg) клеток и опосредует индуцированную активацией гибель клеток. [79, 107] Повышенный уровень растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R) обнаруживается в коже, а также в сыворотке крови пациентов с витилиго и коррелирует с началом витилиго. [72, 79, 91]

#### - Интерлейкин – 6

ИЛ-6 -мультифункциональный цитокин, который участвует в регуляции иммунного ответа, гематопоеза, острой фазе воспаления, секретируется Т-лимфоцитами и макрофагами. Более того, ИЛ-6 увеличивает экспрессию ICAM-1, молекулу адгезии, которая потенциально ингибирует рост меланоцитов. Его уровни повышаются у пациентов с витилиго, в том числе и при прогрессировании кожного процесса. [59, 102] В присутствии субтоксичных уровней пероксида водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), а также после воздействия фенолов на меланоциты данный цитокин сверхэкспрессируется посредством активации развернутого белкового ответа и играет важную роль в активации иммунных реакций.[123, 161]

#### -Интерлейкин-8

ИЛ-8 представляет собой хемоаттрактантный цитокин, продуцируемый моноцитами, тучными клетками, фибробластами, эндотелиальными клетками, дендритными клетками, а также кератиноцитами, привлекающий нейтрофилы в область воспаления и участвующий в развитии витилиго. Уровни ИЛ-8 повышены в пораженной коже пациентов с витилиго [23, 60]. Известно, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  индуцирует экспрессию мРНК ИЛ-8 в клетках меланомы и повышает экспрессию рецептора IL-8 в эпидермальных меланоцитах [57, 87]. ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  усиливает регуляцию IL-8 на уровне транскрипта и белка в меланоцитах. Кроме того,

антитела к меланоцитам индуцируют антиген HLA-DR и экспрессию ICAM-1 на меланоцитах наряду с высвобождением ИЛ-8 [5]. Более того, Туси и др. показали, что фенолы, вызывающие витилиго, приводят к повышенной экспрессии ИЛ-8 в эпидермальных меланоцитах [82]. Иммуномодулятор "Имиквимод" способствует секреции провоспалительных и проапоптотических цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. [30]. Эта нарушенная экспрессия цитокинов может усиливать антигенпредставляющую активность клеток и потенцировать антигенспецифический клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к меланоцитотоксичности.

### **1.5 Белок S100 – потенциальный маркер активности заболевания при несегментарном витилиго**

Семейство кальций-связывающих цитозольных белков S100 включает в себя 25 представителей, которые выполняют широкий спектр как внутри-, так и внеклеточных функций. Белки S100 имеют маленький молекулярный вес 10-12 кДа. Известно, что их активность регулируется ионами металлов (таких как кальций, цинк и медь), которые модулируют их сворачивание и олигомеризацию.[50, 52]

Среди наиболее известных функций выделяют следующие: регуляция клеточного апоптоза, пролиферации, дифференциации, миграции клеток, энергетического метаболизма, баланса кальция, фосфорилирования белков. Кроме того, внеклеточные белки S100 выступают в качестве биомаркеров некоторых заболеваний. [142]

В зависимости от функции белки S100 можно разделить на 3 главные подгруппы:

1. Белки S100, выполняющие только внутриклеточную функцию
2. Белки S100, выполняющие как внутри-, так и внеклеточную функции
3. Белки S100, которые выполняют в основном внеклеточные эффекты.

К первой подгруппе относится белок S100A1, преимущественно экспрессирующийся в поперечно-полосатых мышцах (особенно в сердечной мышце) и оказывающий только внутриклеточные эффекты, такие как регуляция переработки кальция  $Ca^{2+}$  и усиление кальций-индуцированного каскада высвобождения кальция (CICR). [48, 66, 143, 178]

В добавок к внутриклеточной функции, некоторые белки S100 высвобождаются в экстрацеллюлярное пространство и могут выполнять внеклеточные функции. Известно, что в данной подгруппе S100B напрямую взаимодействует с ядерной Dbf2-протеинкиназой (NDR-киназа) и блокирует рекрутирование ее субстратов к NDR-киназе.[160] Кроме того, внеклеточный S100B также может активировать внеклеточную сигнально-регулируемую протеинкиназу (ERK) и сигнальный путь NF $\kappa$ B в хондроцитах, связываясь с рецептором конечных продуктов гликозилирования (RAGE).[144]

Третья подгруппа белков S100, таких как S100A15, в основном выполняет внеклеточные регуляторные функции (Рисунок 2).

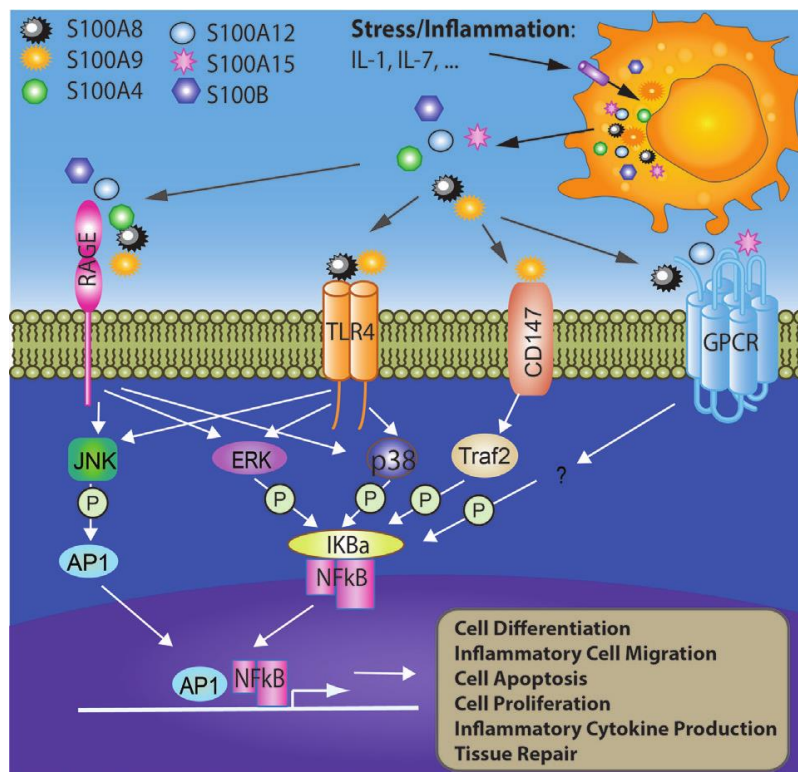


Рисунок 2 - Вовлечение белков S100 в стресс и воспалительный ответ

Клеточный стресс или воспаление индуцируют выброс белков S100 в клеточный компартмент, где они связывают рецепторы клеточной поверхности, такие как RAGE, TLR4, CD147 и GPCR. Взаимодействие между белками S100 и их рецепторами активирует внутриклеточные сигнальные пути, такие как AP1 и NFκB, которые в дальнейшем инициируют множество клеточных процессов, таких как дифференцировка клеток, миграция, апоптоз, пролиферация и воспаление.

Изоформа S100B является пассивно высвобождаемым белком, вырабатываемым поврежденными тканями, особенно нервной тканью мозга. [145] Астроциты, олигодендроциты, шванновские клетки и нервные прогениторные клетки высвобождают S100B. Экстрацеребральными источниками S100B являются эпителиальные клетки почек, адипоциты, миофибриллы поперечно-полосатой скелетной и сердечной мышечной ткани, хондроциты, клетки Лангерганса, лимфоциты, а также эпидермальные меланоциты. Более того, в патологических условиях экспрессия данного белка может индуцироваться в типах клеток, в которых отсутствует базальная экспрессия S100B, как это было продемонстрировано в кардиомиоцитах после инфаркта [158]

Внутри клеток S100B существует в форме гомодимера, а иногда в виде гетеродимера S100B-S100A1, в котором две субъединицы расположены антипараллельным образом. [68, 149]

Как и большинство представителей семейства белков S100, S100B является Ca<sup>2+</sup>-чувствительным белком, который активируется в случае изменения концентрации Ca<sup>2+</sup>. Ca<sup>2+</sup> вызывает значительные конформационные изменения в С-концевой части белка S100B, что приводит к раскрытию гидрофобного участка. Этот участок позволяет белку взаимодействовать с различными целевыми белками, такими как ферменты, их субстраты, цитоскелетные белки, адаптерные и скаффолд-белки, факторы транскрипции, ионные каналы и убиквитин E3 лигазы, воздействуя тем самым на их активность. Таким образом, S100B участвует в регуляции энергетического метаболизма, транскрипции, фосфорилирования белков, пролиферации, выживаемости, дифференцировки и движения клеток, а также гомеостаза Ca<sup>2+</sup>.

Белок S100B может оказывать и внеклеточные эффекты, секретируясь определенными типами клеток (например, астроцитами и адипоцитами) или пассивно высвобождаясь некоторыми типами клеток при повреждении тканей. Учитывая вышесказанное, S100B можно рассматривать как ассоциированный с повреждением молекулярный паттерн (DAMP) или алармин, т.е. сигнал опасности, способный активировать клетки врожденной иммунной системы. [43, 67, 68, 148, 149]

Внеклеточные эффекты S100B в основном изучались на центральной нервной системе, вероятно, из-за его высокого содержания в астроцитах и микроглии. Известно, что внеклеточный S100B уже давно вовлечен в патофизиологию болезни Альцгеймера и нейровоспаления, в основном через рецептор RAGE. Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что эффекты внеклеточного S100B не ограничиваются нервной системой или клетками врожденной иммунной системы, и что RAGE может быть не единственным рецептором, передающим эффекты S100B.

Пациенты с множественными травмами, особенно с травмами головного мозга, грудной клетки, конечностей или брюшной полости, как было показано, увеличивают уровень S100B сыворотки крови. [165]

В исследованиях также зарегистрировано влияние S100B на меланоциты, этот эффект связан с его концентрацией: в более низких концентрациях он оказывает защитное влияние на меланоциты, однако при более высоких концентрациях проявляется его провоспалительное действие. [146] Уровень сывороточного S100B также был предложен в качестве маркера цитотоксичности меланоцитов. [147]

Белок S100B является наиболее известным биомаркером активности меланомы. Интересно, что его уровень является прогностически значимым при метастатической меланоме и позволяет предсказать выживаемость после проводимого системного лечения. Также, его уровень коррелирует с цитотоксичностью от проводимой химиотерапии. [121, 154]

На настоящий момент активно проводятся исследования целесообразности использования белка S100B в качестве потенциального биомаркера активности витилиго. В исследовании Speesckaert и др. (2017) были зафиксированы повышенные уровни S100B в крови у пациентов с активным витилиго, а также установлена сильная корреляция между уровнем S100B в сыворотке и площадью тела, подвергшегося активной депигментации. В то же время, у пациентов со стабильным витилиго такая корреляция отсутствовала. [44] Кроме того, криогенный стресс, вызванный циклами замораживания и оттаивания в культурах меланоцитов пациентов с витилиго по сравнению с контрольной группой, привел к значительному высвобождению S100B из меланоцитов. Это высвобождение было пропорционально количеству проведенных циклов замораживания и наблюдалось уже на ранних стадиях гибели меланоцитов. [44, 147] В исследовании Cheong и др.,(2014) были обнаружены увеличенные внутри- и внеклеточные концентрации S100B после терапии гидрохиноном и ретиноевой кислотой (известные депигментирующие агенты, которые повреждают меланоциты). [145]

В исследовании Shabaka и др. (2020) была показана высокая чувствительность и специфичность с доверительным интервалом 95% использования S100B в качестве биомаркера активности витилиго. [152] В то же время Vadran и др. (2021) не обнаружили взаимосвязи между уровнем S100B и активностью заболевания, используя индексы VASI и VIDA. Также в данном исследовании не было выявлено корреляций между уровнем S100B и полом пациентов, семейным анамнезом, продолжительностью заболевания и фенотипом витилиго. [153]

Таким образом, сывороточные уровни белка S100 могли бы служить в качестве диагностического биомаркера витилиго, а также оценки активности заболевания, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы.

## 1.6 Актуальные методы терапии витилиго

### 1.6.1 Медикаментозные методы

Лечение витилиго до сих пор остается одним из самых сложных аспектов в дерматологической практике. Важным шагом в терапии является осознание того, что витилиго – это не косметическое заболевание, и что существуют достаточно безопасные и эффективные методы его терапии. Ведущими методами на сегодняшний день являются фототерапия, топические или системные иммуносупрессанты, а также хирургическое воздействие. В совокупности данные методы воздействия могут справиться с основными задачами в лечении витилиго: подавление активности кожного процесса, стабилизация развившихся депигментированных очагов и их более быстрая репигментация, а также профилактика появления свежих пятен.

Известно, что терапия наиболее эффективна в области лица, шеи, туловища и проксимальных отделов конечностей, в то время как губы и дистальные отделы конечностей менее чувствительны к проводимому лечению [134]. Репигментация сначала развивается по краям очагов поражения или перифолликулярно. Лечение должно проводиться в течение по крайней мере двух-трех месяцев, чтобы врач мог оценить его эффективность. «Золотым стандартом» и наиболее популярным методом лечения витилиго является фототерапия, которая, однако, имеет лучший эффект в сочетании с дополнительными методиками, среди которых в основном выделяют применение наружных или системных препаратов, хирургические методы лечения.

Местное, системное лечение и фототерапия полезны для стабилизации и репигментации витилиго. Методы лечения выбираются индивидуально для каждого пациента на основе тяжести заболевания, активности заболевания (стабильное или прогрессирующее течение), предпочтений пациента (включая стоимость и доступность) и ответа на терапию. При быстро прогрессирующем заболевании для стабилизации течения заболевания назначаются пероральные

глюкокортикоиды в низких дозах и фототерапия. Варианты лечения стабильного сегментарного витилиго включают местную терапию (например, местные кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина), фототерапию и хирургическую терапию (тканевые и клеточные трансплантаты). [141] В последние годы были предприняты попытки улучшить процессы репигментации на фоне фототерапии с помощью комбинированной терапии, включая узкополосную фототерапию с глюкокортикоидами [90] и топическими ингибиторами кальциневрина.[69] Помимо того, при активном кожном процессе предпринимаются попытки назначения других системных иммуносупрессоров. [54] Многие из них зарекомендовали себя как препараты с безопасным спектром действия, низким количеством побочных эффектов, но, самое главное, с успешным воздействием на процессы репигментации и стабилизации кожного процесса. Комбинированные методы лечения имеют ряд преимуществ, включая сокращение общего количества сеансов фототерапии, снижение побочных эффектов и более быструю репигментацию. [10, 14] Такая тактика рекомендуется для пациентов с распространёнными формами и рефрактерным к монотерапии системными глюкокортикоидами. [101] Подбор эффективной комбинации препаратов и фототерапии является важным этапом для осуществления качественного и быстрого лечения. Однако, положительные результаты были подтверждены не во всех исследованиях, остается открытым вопрос ускоряет ли адьювантная терапия реакцию на фототерапию только временно или же она приводит к лучшим терапевтическим результатам в долгосрочной перспективе. Следовательно, следует продолжить исследования для достижения более полного понимания патогенеза витилиго с целью разработки новых эффективных методов лечения.

Лечение топическими кортикостероидами является терапией выбора для всех типов витилиго с площадью поражения поверхности тела  $< 3\%$  (ограниченное витилиго). Данная терапия особенно эффективна в области лица и шеи, при темных типах кожи (IV-VI фототипы по Фицпатрику) и свежих поражениях. Сравнительные исследования показывают, что эффективность топических кортикостероидов класса IV (клобетазола пропионат) или класса III (мометазона

фураат) в области лица и шеи сходна с топическими ингибиторами кальциневрина (такролимус и пимекролимус).[84] Однако длительное использование местных кортикостероидов сопряжено с риском атрофии кожи; менее распространенными побочными эффектами являются телеангиэктазии, гипертрихоз, стрии, акнеформные реакции и периоральный дерматит. Системную абсорбцию следует учитывать при нанесении сильнодействующих кортикостероидов на обширные участки тела, интертригинозные области и, особенно, у детей. В целом лицо и шея лучше всего реагируют на терапию кортикостероидами.

Топические глюкокортикостероиды - препараты первой линии для лечения витилиго. На более чувствительных участках кожного покрова, где абсорбция тГКС может быть выше, таких как лицо, шея, паховая область или область сгибов альтернативой могут служить топические ингибиторы кальциневрина с целью предотвращения риска побочных эффектов.

В течение почти 20 лет положительный эффект местных ингибиторов кальциневрина (такролимуса и пимекролимуса) при витилиго был известен благодаря сообщениям о клинических случаях и сериям случаев. Ограниченное количество небольших рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) подчеркивает терапевтический эффект 0,1 % такролимуса и 1 % пимекролимуса у взрослых и детей соответственно. [28, 29, 71] В то время как лицо и шея в основном очень хорошо реагируют на местные ингибиторы кальциневрина, на других участках тела наблюдается лишь незначительный терапевтический эффект или его отсутствие. Редкими побочными эффектами являются чувство жжения и зуда, а также развитие эритемы после употребления алкоголя. Топические ингибиторы кальциневрина подходят не только для начальной терапии витилиго, но и для поддерживающей терапии ранее индуцированной репигментации (даже после фототерапии и таргетной светотерапии).

При генерализованном поражении и быстро прогрессирующем витилиго на текущий момент активно используются системные глюкокортикостероиды с целью подавления иммунного ответа, стабилизации кожного процесса, а также стимуляции процессов репигментации.

Системные глюкокортикостероидные препараты уже длительное время применяются врачами для снижения активности витилиго. [18, 170] С целью уменьшения риска развития нежелательных реакций принято назначать минипульс терапию дексаметазоном 2,5-10 мг в сутки перорально два последовательных дня в неделю (например, в субботу и воскресенье) максимум 2-6 месяцев. [18] Среди наиболее частых побочных явлений на фоне терапии системными глюкокортикоидами выделяют развитие атрофии кожи, акне, рост волос в области лица, увеличение веса, глаукома, остеопороз, гипертония, сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга, аменорея, развитие оппортунистических инфекций. Поэтому во время лечения необходимо проводить регулярный контроль артериального давления, глюкозы крови, веса, а также офтальмологическое обследование каждые 6-12 месяцев. [18]

В настоящее время ведется активный поиск лекарственных препаратов, которые могут подавить активность витилиго с меньшим спектром побочных эффектов. Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы-4, механизм действия которого заключается в увеличении внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, зарекомендовал себя при лечении витилиго. Апремиласт способен угнетать продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) и увеличивать производство противовоспалительного медиатора ИЛ-10. [109] В исследовании Huff и Gottwald, 2017 г., апремиласт назначался в дозе 30 мг дважды в день в течение 13 месяцев в сочетании с 2-мя внутримышечными инъекциями 60 мг триамцинолона ацетонида, на фоне чего была отмечена 60-70% репигментация очагов в области груди и конечностей. [93]

Craiglow и King (2015) отметили успешное использование ингибитора янускиназы тофацитиниба в дозе 5 мг в сутки на протяжении 5 месяцев для лечения распространенного прогрессирующего витилиго. [23, 56]

Также были отмечены успешные случаи применения метотрексата, который широко применяется для лечения аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. При витилиго метотрексат в дозе 7,5-25 мг в неделю не только может

подавить активность заболевания, но и стимулировать процессы репигментации. [23, 24, 33, 80, 114]

Taneja и др. провели открытое исследование циклоспорина, ингибитора кальциневрина с иммуномодулирующим действием, который был назначен при прогрессирующем витилиго в дозе 3 мг/кг/сутки в течение 12 недель, при этом прекращение прогрессирования заболевания было отмечено у 61% больных, репигментация очагов у 81% пациентов. [58]

С целью стабилизации несегментарного витилиго Vishnoi и др. исследовали эффективность микофенолата мофетила, ингибитора синтеза пуринов в Т-и В-лимфоцитах. У 72% пациентов была отмечена остановка активности процесса. [122]

Помимо иммуносупрессивных агентов известны успешные попытки назначения статинов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, механизм действия которых сводится к снижению уровня липидов. [7] Их роль при витилиго обусловлена противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами, которые приводят к ингибированию пролиферации CD8+ Т-клеток, хемокинов, медиаторов воспаления. Помимо этого, отмечены их антиоксидантные свойства посредством снижения активных форм кислорода и активации антиоксидантной реакции в меланоцитах. [156, 159]

### **1.6.2 Фототерапия витилиго**

Фототерапия была одним из наиболее надежных методов лечения дерматозов, включая витилиго, на протяжении десятилетий. Среди методов наиболее себя зарекомендовали такие методы, как общая ПУВА-терапия, УФБ-311 нм, 308-нм эксимерный лазер. [31, 70, 115] Начиная с новаторской работы Westerhof et al. опубликованный в 1997 году, УФБ-311 нм преобладает как наиболее эффективная методика лечения генерализованного и/или активного витилиго. [164] Воздействие УФБ-лучей в первую очередь приводит к расширению сосудов в дерме, однако основные изменения, вызванные данными лучами,

происходят именно в эпидермисе. [21] УФБ-311 нм показывает такой же или лучший спектр репигментации очагов, по сравнению с ПУВА-терапией с меньшим спектром побочных эффектов у взрослых и детей.

Фотохимиотерапия с псораленом + длинноволновое (320–340) УФА-излучение (ПУВА), являясь востребованным методом терапии витилиго на протяжении десятилетий, имеет ряд недостатков: в частности, репигментация достигается с помощью наружного или перорального применения псораленов, которые вступают в фотоконъюгацию с ДНК под действием УФА, благодаря чему запускается механизм усиленного переноса меланосом в кератиноциты через пролиферацию меланоцитов, увеличение синтеза тирозиназы, образование и меланизацию меланосом. [20, 84] Системное применение псораленов токсично для печени и может вызвать тошноту. ПУВА-терапия может вызывать фототоксические эффекты, применение данного метода ограничено у некоторых групп лиц: детей, беременных, пациентов с высоким риском рака кожи.

На данный момент отмечено множество преимуществ УФБ перед ПУВА-терапией, таких как отсутствие фотосенсибилизатора, меньшее количество побочных эффектов, более низкая кумулятивная доза. Более того, при применении УФБ-311 нм был достигнут умеренный ответ на терапию у 81,7–82%, а при использовании ПУВА-терапии — у 51,4% пациентов. [125]

Фототерапия остается безопасным и эффективным методом лечения с многочисленными клиническими применениями. [137] Она играет многонаправленную терапевтическую роль при витилиго, действуя на иммунный дисбаланс, иммуносупрессию, а также на стимуляцию активности меланоцитов. [55, 179] Фототерапия имеет решающее значение для остановки активного прогрессирования заболевания, поскольку она вызывает апоптоз Т-клеток, подавление провоспалительных цитокинов и активацию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10. Кроме того, она снижает количество эпидермальных клеток Лангерганса, которые являются антигенпрезентирующими клетками. Фототерапия также эффективна и при стабильном заболевании. Стимулирует миграцию меланоцитов из волосяных фолликулов в эпидермис и их

пролиферацию, индуцируя высвобождение основного фактора роста фибробластов и эндотелина-1 из кератиноцитов. [179] Помимо уже описанных терапевтических эффектов при лечении витилиго, терапия УФБ-311 нм может также уменьшить повреждение, вызванное окислительным стрессом, которое, по-видимому, играет роль в процессе заболевания.

## **1.7 Препарат азатиоприн и опыт его применения в различных областях медицины**

### **1.7.1 Механизм действия азатиоприна**

Азатиоприн – иммуносупрессивный препарат, являющийся производным 6-меркаптопурина. Азатиоприн в организме распадается на 6-меркаптопурин и обладает специфической активностью как иммунодепрессант по сравнению с меркаптопурином. Это объясняется тем, что в лимфоидной ткани процесс его метаболизма происходит более активно, чем в других тканях. [8, 11, 62] Абсорбция азатиоприна из желудочно-кишечного тракта составляет 70-80%, пик концентрации в плазме крови через 1-2 часа,  $T_{1/2}$  – 5 часов, препарат не проникает через гемато-энцефалический барьер.[110, 124] Путь элиминации азатиоприна происходит через почки. Установлено, что уровень связывания препарата с белками плазмы низкий, в то время как в тканях печени и кишечника наблюдаются высокие концентрации вещества.[19] В таких органах, как почки, легкие, селезенка и мышцы уровень концентрации соответствует плазменным значениям. [19]

Азатиоприн поступает в кровь и подвергается неферментативному превращению в 6-меркаптопурин соединениями с сульфгидрильными или аминогруппами, такими как цистеин, глутатион и сульфид-ион. [73] Далее 6-меркаптопурин метаболизируется тремя ферментами: окисляется ксантинооксидазой до 6-тиоуровой кислоты, метилируется тиопуринометилтрансферазой с образованием 6-метилмеркаптопурина и превращается в 6-тиогуаниновые нуклеотиды с помощью гипоксантин-

гуанинфосфорибозилтрансферазы. [36] 6-тиоуровая кислота и 6-метилмеркаптопурин являются неактивными метаболитами, но могут играть небольшую роль в токсичности препарата. 6-тиогуаниновые нуклеотиды являются активными метаболитами, которые ингибируют синтез пуринов *de novo* и включаются в ДНК в качестве ложного основания, что вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз. [35] Также азатиоприн подвергается конвертации до имидазольных дериватов, которые могут играть определенную роль в нарушении лимфоцитарной функции иммиграции (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Иммунометаболизм азатиоприна

Препарат подавляет в лимфоцитах синтез белка, РНК и ДНК (в S-фазу), понижает содержание нуклеиновых кислот в тимусе и селезенке, снижает скорость образования иммуноглобулинов класса М и G, вызывая падение общего уровня иммуноглобулинов. Препарат подавляет функцию как Т-, так и В-лимфоцитов, а также их бласттрансформацию. У азатиоприна преимущественное влияние оказывается на Т-клеточно-опосредованные реакции: нарушается активность CD8<sup>+</sup>лимфоцитов и распределение субпопуляций Т-лимфоцитов, так как они более

чувствительны к действию препарата, чем CD4+лимфоциты. При использовании высоких доз препарата (до 500 мг в сутки) происходит ингибция мембранного аппарата CD8+ лимфоцитов с супрессорной активностью, что в конечном итоге нарушает пролиферацию и дифференцировку клеток. [9] Также долгоживущие Т-лимфоциты селезенки и тимуса проявляют чувствительность к азатиоприну. Действие азатиоприна на гуморальный иммунитет опосредовано через снижение выработки цитокинов CD4+лимфоцитами. Помимо этого, азатиоприн нарушает процессы распознавания антигена за счет торможения экспрессии клеточных рецепторов на лимфоидных клетках. [19]

Средняя суточная доза для взрослых составляет 1-3 мг/кг, терапевтический ответ развивается примерно через 1-2 месяца после начала приема препарата. Перед началом приема препарата клиницисту необходимо проведение дообследования пациента, включая развернутый общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, тромбоцитов, биохимический анализ крови с определением общего билирубина, печеночных трансаминаз, креатинина.

### **1.7.2 Опыт применения азатиоприна при различных патологиях**

В настоящее время азатиоприн широко применяется как иммуносупрессант, иммуномодулятор, а также в качестве дополнительной терапии к глюкокортикоидам.

Опыт применения азатиоприна в медицине достаточно большой, начиная с его открытия в 1957 году Hitchings и Elion для лечения реакции трансплантат против хозяина. Учитывая успех азатиоприна в трансплантационной медицине, исследователи начали его активное использование и при других иммуноопосредованных и воспалительных заболеваниях. [46] В ревматологической практике азатиоприн активно используется для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка (в том числе и при таких проявлениях волчанки, как волчаночный нефрит,

гепатит, миозит), системные васкулиты, синдром Бехчета, псориатический артрит. В гастроэнтерологии азатиоприн нашел свое применение для терапии аутоиммунного гепатита, болезни Крона, язвенного колита. [105, 171]

В дерматологии азатиоприн широко применяется для лечения вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида, гангренозной пиодермии, тяжелого атопического дерматита и очаговой алопеции, васкулитов, рефрактерного зуда, диффузной склеродермии. [39]

Первыми попытками назначения азатиоприна при витилиго, согласно данным современной литературы, является исследование М. Radmanesh и К. Saedi по оценке эффективности комбинации общей ПУВА-терапии и низкодозированного азатиоприна в стимуляции ранней репигментации больных витилиго. В общей сложности 60 пациентов с витилиго были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала азатиоприн в дозе 0,60–0,75 мг/кг в сутки (максимально 50 мг) в комбинации с псораленом (метоксипсорален 0,3–0,4 мг/кг) + УФ-А дважды в неделю; 2-я группа получала только ПУВА. Общая продолжительность лечения составила 4 мес. В результате исследования в 1-й группе отмечена более ранняя репигментация — после 5 сеансов ПУВА-терапии и усиленная репигментация в 58,4% случаев против 8 сеансов ПУВА и 24,8% случаев репигментации в группе 2. [132]

М. Madarkar и соавт. провели сравнительное исследование безопасности и эффективности пероральной терапии бетаметазоном и азатиоприном при витилиго. Всего в исследование было включено 144 пациента, разделённых на 2 группы, по 72 человека в каждой. Первая группа получала бетаметазон в дозе 5 мг два последовательных дня в неделю, а вторая — азатиоприн по 50 мг дважды в день в течение 6 мес. Значительные улучшения наблюдались в обеих группах, и авторы расценили, что обе схемы одинаково эффективны при витилиго. [108]

Также интересны клинические случаи применения азатиоприна и при других заболеваниях, при лечении которым отмечается появление пигментации на различных участках кожного покрова. Так, Ramos-Rodriguez и др. описали клинический случай формирования простого лентиго в области лица, а также

репигментации депигментированных пятен у 67-летнего пациента с витилиго, получавшего 50 мг азатиоприна по поводу терапии воспалительного заболевания кишечника. [133] Кожные изменения у данного пациента развились через 4 месяца от начала приема азатиоприна. Авторы расценили это как «побочный эффект» от приема азатиоприна, в следствие чего препарат был отменен.

Gupta и др. описали клинический случай развития меланонихии у 9-летней девочки с синдромом диффузного альвеолярного кровоизлияния, получавшей азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сутки. Изменения ногтевых пластин начались через 8 недель от начала приема азатиоприна. [40]

Также Perrett и др. отметили, что азатиоприн повышает чувствительность нормальной кожи к ультрафиолетовому излучению, уменьшая минимальную эритемную дозу. Это, в свою очередь, служит еще одним доказательством того, что азатиоприн можно использовать в комбинации с УФ-терапией с целью сокращения количества сеансов фототерапии. [38]

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Олисова Ольга Юрьевна)

### 2.1 Характеристика групп обследованных, дизайн исследования

С декабря 2020 года по август 2022 года было проведено рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование, в котором участвовали 60 пациентов с несегментарным витилиго в возрасте от 20 до 58 лет (35 женщин и 25 мужчин), с продолжительностью заболевания от 1 до 44 лет. Все участники проходили амбулаторное лечение в Университетской клинической больнице №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН - Олисова Ольга Юрьевна).

Пациентам с витилиго проводилось стандартное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза болезни и жизни, осмотр с использованием люминесцентной лампы Вуда, а также измерение площади депигментированных участков с помощью линейки для определения степени распространенности кожного процесса.

В анамнезе заболевания основными критериями были возраст и пол пациентов, продолжительность заболевания, семейный анамнез, провоцирующие факторы и наличие сопутствующих заболеваний.

Для определения прогрессирующей стадии заболевания важным критерием было наличие новых очагов депигментации, либо увеличение старых по площади за последние 6 месяцев до обращения.

Всем пациентам был установлен фототип кожи согласно классификации В.В. Владимирова [2] (Рисунок 4) .



Рисунок 4 – Классификация фототипов кожи по В.В. Владимирову

Все больные по методике случайных чисел были рандомизированы на 2 группы, по 30 пациентов в каждой (Рисунок 5):

- группа 1 – проводилась комбинированная терапия азатиоприном совместно с узкополосной фототерапией 311 нм;

- группа 2 – проводилась монотерапия УФБ -311 нм.

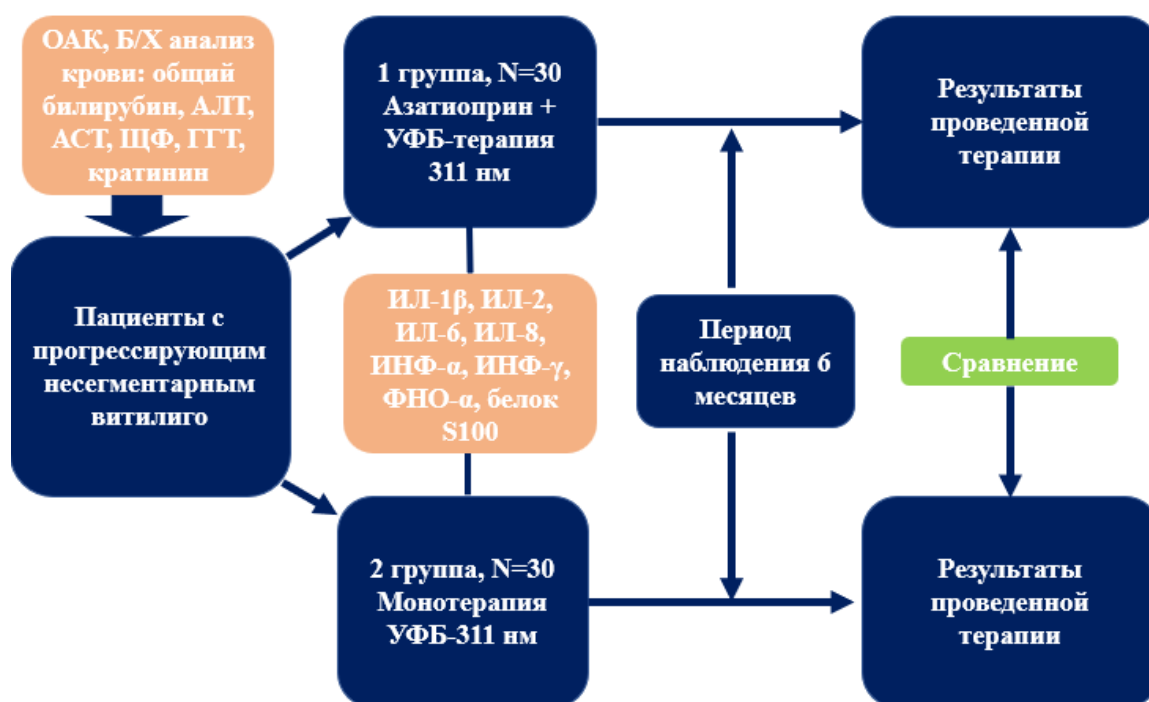


Рисунок 5 - Дизайн исследования

Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, в котором были отражены методика проведения исследования, польза и возможные риски. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09.12.2020).

## 2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- пациенты с нестабильным витилиго с различной давностью процесса, у которых отмечено появление новых очагов или увеличение в размерах старых за последние 6 месяцев,
- мужчины и женщины возрастом 18-70 лет
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании

*Критерии невключения пациентов в исследование:*

- стабильное течение кожного процесса;
- сегментарное витилиго;
- возраст <18 и >70 лет;
- беременность/лактация;
- сопутствующие заболевания: гипопластическая и апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, печеночная недостаточность, синдром Леша-Найхена (дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы), иммуносупрессия, глаукома или катаракта, гипертоническая болезнь (II, III степени), эндокринопатии, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей; гиперчувствительность к азатиоприну или другим компонентам препарата; одновременное применение с: варфарином, аллопуринолом, фуросемидом, ко-тримоксазолом, ингибиторами АПФ, другими иммунодепрессантами (кортикостероиды, циклоспорин, антиCD3-антитела), аминосалицилатами (олсазализином, сульфасалазином, месазалином), нейромышечными блокаторами (сукцинилхолин, тубокурарин);
- необходимость вакцинации в период терапии азатиоприном.

*Критерии исключения пациентов из исследования:*

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- беременность во время проведения исследования;
- 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 Инструментальный метод диагностики**

С целью постановки диагноза, а также проведения дифференциального диагноза была использована люминесцентная лампа Вуда, ультрафиолетовый спектр которой - 365 нм. Очаги депигментации осматривали в темной комнате на расстоянии 15-20 см от обследованных участков с применением лампы Вуда, время

осмотра составляло не более 5-10 минут. При выявлении специфичного молочно-белого свечения очагов ставился диагноз – витилиго. [25]

## **2.4 Лабораторные методы исследования**

### **2.4.1 Клинический и биохимический анализы крови**

У всех пациентов проводился контроль состояния периферической крови до и после лечения. Пациенты, принимавшие азатиоприн, сдавали сыворотку крови в течение первого месяца исследования каждые две недели, затем – 1 раз в 1 месяц. Проводился контроль также общего анализа крови (определялись концентрации лейкоцитов, тромбоцитов), биохимического анализа крови (определялись концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинина).

### **2.4.2 Иммунный статус: определение уровня основных провоспалительных цитокинов, а также белка S100**

Образцы крови исследовали посредством иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител, подходящих к цитокинам ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  с помощью иммуноферментного микропланшетного анализатора Infinite F50 «Tecan» (Австрия). В данном анализе использовался метод количественного иммуноферментного анализа "сэндвич". Фиксация результатов ИФА проводилась с помощью спектрофотометра, измерявшего оптическую плотность при длине волны 450 нм. В течение 10-15 минут после завершения реакции проводился контроль.

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

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

## 2.5 Методы терапии витилиго

Все пациенты с установленным диагнозом прогрессирующего несегментарного витилиго (N=60) были разделены на 2 группы 1:1.

В 1 группе (N=30) проводился следующий протокол терапии: комбинация азатиоприна и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм. Азатиоприн назначался ежедневно в течение 6 месяцев в минимальной суточной дозе 50 мг в сутки. Параллельно проводилась терапия УФБ-311 нм 3 раза в неделю, курсом из 20 процедур. Всего было проведено 2 курса с интервалом в 30 дней. Начальная доза УФБ лучей составила 0,1 Дж/см<sup>2</sup> с постепенным увеличением дозы УФБ на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> каждую последующую процедуру. На данный комбинированный метод терапии нами был разработан патент «Программа для лечения витилиго комбинацией азатиоприна и узкополосной ультрафиолетовой терапией 311 нм» (Вовденко К.А., Ломоносов К.М., свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, RU 2022614501, 2022) [3].

Во 2 группе проводилась монотерапия УФБ-311 нм по аналогичной схеме.

Фототерапия проводилась в ультрафиолетовой кабине Herbert Waldmann UV 7002 K (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Кабина для УФ-облучения Herbert Waldmann UV 7002 K

## **2.6 Оценка эффективности проводимой терапии и дерматологического индекса качества жизни**

Клиническую эффективность проводимой терапии (процент поражения кожи и степень пигментации в каждой топографической области) проводили с помощью оценки динамики индекса распространенности витилиго VASI (Vitiligo Area Scoring Index) до и после лечения.

Распространенность витилиго оценивается по «правилу руки», когда площадь кисти (ладонь и пальцы) эквивалентна 1% от общей площади поверхности тела. Степень (%) пигментации подсчитывалась следующим образом: полная депигментация, пигмент отсутствует полностью (100 %); имеются частичные (крапчатые, единичные) участки пигмента (90 %); площадь депигментации

превышает площадь пигментации (75 %); пигментированные и депигментированные области равны (50 %); площадь пигментации превышает площадь депигментации (25 %); имеются только единичные участки депигментации (10 %).

Далее определялся VASI для каждой пораженной области путем произведения площади витилиго по правилу «одной ладони» и степени депигментации в каждом очаге. Лицо и шея оценивались отдельно.

Общий индекс VASI =  $\sum$  всех пораженных участков тела (единица измерения-ладонь) x (остаточная депигментация) (Рисунок 7).

Область поражения	Единица измерения – ладонь (%)	×	Степень остаточной депигментации (%)	=	
Кисти		×		=	
Верхние конечности		×		=	
Туловище		×		=	
Нижние конечности		×		=	
Стопы		×		=	

Общий индекс VASI (0-100)

Рисунок 7 - Схема определения индекса распространенности витилиго (VASI)

Помимо индекса распространенности витилиго оценивался ответ на терапию в виде стабилизации кожного процесса.

С целью оценки влияния заболевания на психосоциальную составляющую был использован дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), который включает в себя 10 вопросов, касающихся субъективного восприятия пациентом последствий заболевания на повседневную жизнь. Возможное максимальное

количество баллов – 30, при этом каждый вопрос оценивался по 4-балльной шкале: 0 - отсутствие влияния; 1 – незначительное влияние; 2 – достаточно сильное влияние и 3 - очень сильное влияние. Отсутствие ответа на вопрос оценивалось 0 баллами. Всем пациентам было предложено заполнить ДИКЖ в 2 момента времени, до и после терапии (Таблица 1, 2).

Таблица 1 – Шкала оценки качества жизни по опроснику ДИКЖ

Оценка влияния на качество жизни	Баллы
Очень сильно	3
Достаточно сильно	2
Незначительным образом	1
Совсем нет	0

Таблица 2 – Трактовка значения индекса ДИКЖ

Сумма баллов ДИКЖ	Трактовка
0-1	Кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2-5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6-10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11-20	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21-30	Заболевания оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

## 2.7 Статистическая обработка данных

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

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

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

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

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

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

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

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

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

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика больных витилиго

Нами было обследовано 60 пациентов с несегментарным витилиго в возрасте от 20 до 58 лет, средний возраст в обеих группах составил  $36,08 \pm 8,89$  лет, в 1 группе –  $35,97 (\pm 8,11)$ , во 2 -  $36,20 (\pm 9,90)$ . В среднем длительность заболевания составила 12,9 лет (в 1 группе - 12,8, во 2 – 13 лет). Средний возраст дебюта заболевания составил  $23 \pm 9$  лет и варьировал от 4 до 54 лет.

Доля лиц женского пола в обеих группах составила 35 человек (58,3%), мужского – 25 человек (41,7%).

В первой группе (УФБ-311 нм + азатиоприн) доля мужчин составила 46,67% (14 человек), а во второй группе (УФБ-311 нм) — 36,67% (11 человек). Количество лиц женского пола в 1 группе составило 16 человек (53,33%), в группе №2 – 19 (63,33%). Статистически значимых межгрупповых различий по полу не выявлено ( $p=0,432$ ) (использован следующий метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 3, рисунок 8)

Таблица 3 - Распределение пациентов по полу

Показатель	Категории	Метод лечения		p
		Монотерапия УФБ-311 нм (N, %)	Азатиоприн + УФБ-311 нм (N, %)	
Пол	Женщины	19 (63,3)	16 (53,3)	0,432
	Мужчины	11 (36,7)	14 (46,7)	

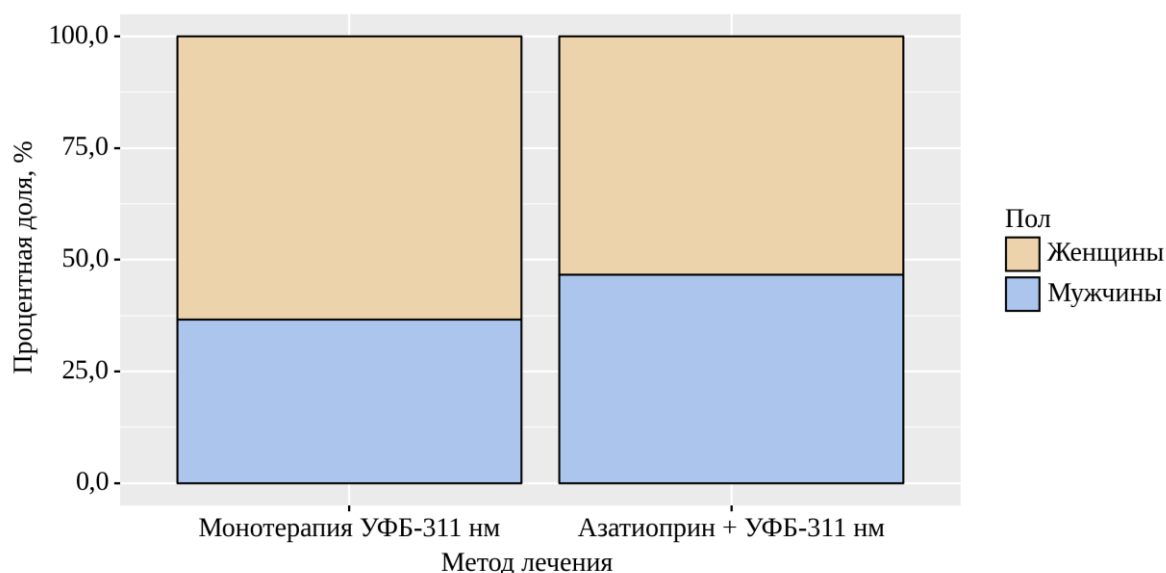


Рисунок 8 – Распределение по полу в зависимости от метода лечения

Возраст испытуемых в обеих группах варьировал от 20 до 58 лет. В 1 группе –  $35,97 \pm 8,11$  (95% ДИ - 32,94 – 39,00), во 2 -  $36,20 \pm 9,90$  (95% ДИ - 32,50 – 39,90). При анализе возраста в обеих группах, не было выявлено значимых различий ( $p = 0,921$ ) (используемый метод: t–критерий Стьюдента) (Таблица 4, Рисунок 9)

Таблица 4 – Распределение пациентов по возрасту в зависимости от метода лечения в 2 группах

Показатель	Категории	Возраст (Полных лет)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Метод лечения	Монотерапия УФБ-311 нм	36,20 ± 9,90	32,50 – 39,90	30	0,921
	Азатиоприн + УФБ-311 нм	35,97 ± 8,11	32,94 – 39,00	30	

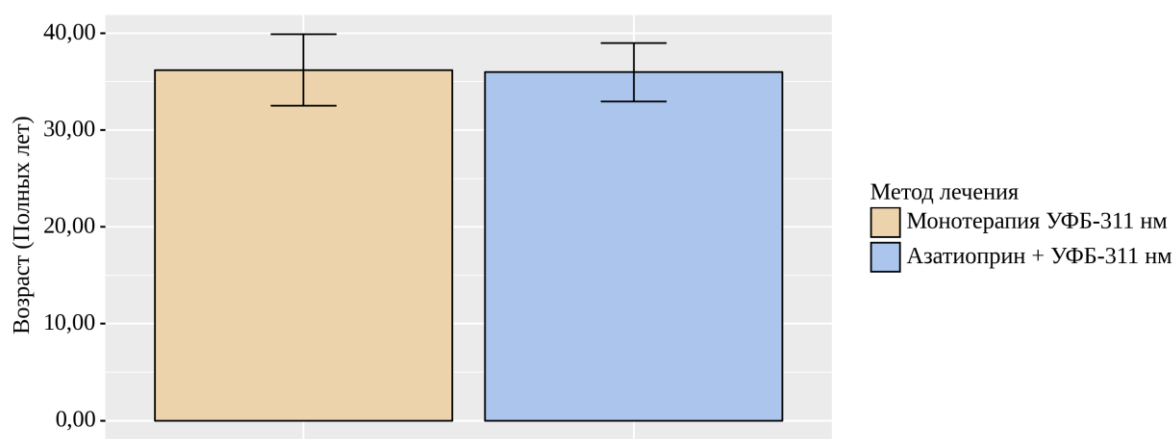


Рисунок 9 – Распределение по возрасту в зависимости от метода лечения

Средняя длительность заболевания (Me) в обеих группах составила 12 полных лет (Q1 – Q3: 5,00 – 20,00), от 1 до 44 лет. В 1 группе – 13 лет (Q1 – Q3: 5,00 – 18,00), во 2 – 11 лет (Q1 – Q3: 5,00 – 21,50). Была проанализирована длительность заболевания в зависимости от схемы лечения, по итогу нам не удалось обнаружить статистически значимых различий ( $p = 0,678$ ) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 10).

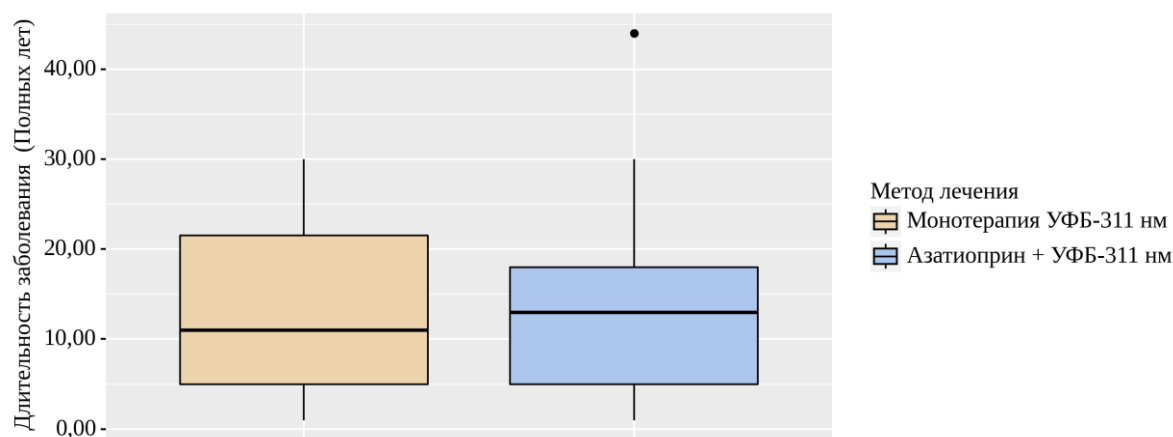


Рисунок 10 - Средняя длительность заболевания в зависимости от метода лечения

33 участника исследования из 60 (55%) имели различные сопутствующие заболевания, среди которых отмечали болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет 2 типа), ЛОР-органов

(хронический ринит и риносинусит, хронический тонзиллит), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит), болезни почек и мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, хронический простатит, хронический пиелонефрит).

Согласно критериям включения/невключения/исключения в исследование нами не были отобраны пациенты с такими сопутствующими патологиями, как гипопластическая и апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, печеночная недостаточность, синдром Леша-Найхена (дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы), иммуносупрессия, глаукома или катаракта, гипертоническая болезнь (II, III степени), некомпенсированные эндокринопатии, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей. С целью безопасности и при необходимости пациенты были нами направлены к смежным специалистам.

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

17 из 60 участников определили семейный анамнез витилиго у ближайших родственников.

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

При сравнении частоты встречаемости различных провоцирующих факторов развития витилиго, а также при анализе наличия сопутствующих заболеваний в зависимости от метода лечения, нам не удалось выявить статистически значимых различий между группами пациентов ( $p = 0,592$ ,  $p = 0,329$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 - Анализ провоцирующих факторов и сопутствующих заболеваний в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Метод лечения		p
		Монотерапия УФБ-311 нм	Азатиоприн + УФБ-311 нм	
Провоцирующие факторы	Отрицает, n (%)	15 (50,0)	15 (50,0)	0,592
	ОРВИ, n (%)	2 (6,7)	0 (0,0)	
	Солнце, n (%)	4 (13,3)	6 (20,0)	
	Стресс, n (%)	8 (26,7)	7 (23,3)	
	Травма, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	
Сопутствующие заболевания	Отрицает, n (%)	15 (50,0)	12 (40,0)	0,329
	Заболевания щитовидной железы, n (%)	5 (16,7)	10 (33,3)	
	Другие, n (%)	10 (33,3)	8 (26,7)	

Оценка провоцирующих факторов показала, что в обеих группах терапии примерно одинаково часто отмечались такие триггеры, как острые респираторные вирусные инфекции, солнечная инсоляция, механическая травма кожи и психоэмоциональный стресс. Примерно у половины пациентов связать дебют заболевания с какой-либо конкретной причиной не представлялось возможным. Эти данные подтверждают многофакторную природу витилиго, когда развитие и прогрессирование патологического процесса может быть обусловлено сочетанным влиянием генетических, иммунологических и средовых факторов.

Анализ сопутствующей патологии также не выявил статистически значимых различий между группами. В обеих группах примерно с одинаковой частотой регистрировались такие заболевания, как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, анемия, артериальная гипертензия и другие. Наличие сопутствующей аутоиммунной и эндокринной патологии у больных витилиго является хорошо известным фактом и отражает общность иммунопатологических механизмов в развитии данных заболеваний.

Отсутствие статистически значимых различий в частоте провоцирующих факторов и сопутствующей патологии между группами пациентов, получавших разные методы лечения, свидетельствует о сопоставимости клинических характеристик участников исследования. Это позволяет более объективно оценить эффективность и безопасность предложенных терапевтических подходов, минимизируя влияние возможных конфаундеров.

Из анамнеза заболевания участников исследования известно, что практически все пациенты получали стандартную терапию витилиго, в том числе топические глюкокортикоиды и топические ингибиторы кальциневрина. Системные глюкокортикоидные препараты за весь период заболевания в виде мини-пульс-терапии получали 10 пациентов, однако они отмечали слабopоложительный и непродолжительный эффект от данной терапии, кожный процесс продолжал прогрессировать. Помимо этого, пациенты отмечали такие побочные эффекты, как увеличение артериального давления, повышение уровня глюкозы крови и массы тела. Различные методы фототерапии, включая общую ПУВА-терапию, ультрафиолетовое облучение, УФБ-311 нм, за весь период существования болезни получали 29 пациентов из 60, при этом только 20 из них отметили умеренный положительный эффект в виде частичной репигментации. За 6 месяцев до начала настоящего исследования пациенты не получали какого-либо метода терапии. После включения в исследование участники получали лишь те методы терапии, которые были предложены.

### **3.2 Анализ изменений клинической картины до и после проведенного лечения. Корреляция распространенности кожного процесса с качеством жизни больных**

Все пациенты нашего исследования были разделены на две группы по методу случайных чисел. В первую группу вошли 30 человек (комбинация азатиоприна 50 мг в сутки и УФБ-терапии 311 нм): 16 женщин (53,3%) и 14 мужчин (46,7%). Во

вторую группу (моnofототерапия УФБ-311 нм) также вошли 30 пациентов: 19 женщинам (63,3%) и 11 мужчин (36,7%).

Доза облучения изначально зависела от фототипа кожи, определенного по методу В.В. Владимирова: для I фототипа начальная доза УФБ-лучей была 0,05 Дж/см<sup>2</sup>, для II и III фототипа - 0,5 Дж/см<sup>2</sup>. В обеих группах суммарное количество процедур фототерапии составляло 2 курса по 20 процедур с месячным интервалом; метод фототерапии включал облучение три раза в неделю (понедельник, среда, пятница).

Пациенты 1 группы получали азатиоприн 50 мг в сутки 6 месяцев подряд.

С целью оценки эффективности проводимой терапии в обеих группах до и после лечения использовался индекс распространенности витилиго VASI - произведение всех пораженных участков тела на процент остаточной депигментации, проводилась оценка активности кожного процесса в виде его стабилизации. Анализировалась динамика индекса ДИКЖ, оценивалось его отношение к VASI.

При сопоставлении индексов VASI в обеих группах до начала терапии статистически значимых различий не было выявлено ( $p = 0,387$ ), что указывает на то, что площадь очагов поражения была примерно одинаковой, благодаря чему нам удалось сравнить данные группы между собой (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). Средний показатель VASI в 1 группе (Me) составил 0,99, во 2 группе – 1,36 (Таблица 6).

Таблица 6 – Анализ индекса VASI в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	VASI до начала терапии			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Метод лечения	Монотерапия УФБ-311 нм	1,36	0,80 – 2,68	30	0,387
	Азатиоприн + УФБ-311 нм	0,99	0,51 – 2,52	30	

При сопоставлении индексов ДИКЖ в обеих группах до терапии также не выявлено статистически значимых различий ( $p=0,911$ ) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Таблица 7).

Таблица 7 – Анализ ДИКЖ до начала терапия в каждой из групп

Показатель	Категории	ДИКЖ до лечения			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Метод лечения	Монотерапия УФБ-311 нм	14	11 – 16	30	0,911
	Азатиоприн + УФБ-311 нм	14	11 – 16	30	

Среднее значение Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) перед началом терапии было 14, что подтверждает то, что заболевание очень сильно влияет на качество жизни пациента.

При сопоставлении экспериментальной группы с группой монотерапии УФБ-311 нм по Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ) не выявило статистически значимых различий. Это свидетельствует о том, что витилиго сильно влияет на качество жизни пациентов в обеих группах.

Также нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индексов VASI и ДИКЖ до лечения (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи VASI и ДИКЖ до лечения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
VASI до – ДИКЖ до	0,920	Весьма высокая	< 0,001

Оценивалась в том числе взаимосвязь индекса ДИКЖ со степенью распространенности кожного процесса. В конечном итоге была выявлена высокая

прямая связь ( $p < 0,001$ ), что указывает на тот факт, что чем больше площадь поражения при витилиго, тем сильнее это влияет на качество жизни больных.

До и после лечения между VASI и ДИКЖ также наблюдалась тесная прямая корреляционная взаимосвязь (Таблица 9).

Таблица 9 - Коэффициент корреляции Спирмена между группами исследуемых пациентов

Группы		Индексы	Коэффициент корреляции Спирмена	$p$	Связь
Группа 1	До лечения	VASI ДИКЖ	0,890964	0,000000	Прямая тесная положительная
	После лечения	VASI ДИКЖ	0,601322	0,000000	Прямая тесная положительная
Группа 2	До лечения	VASI ДИКЖ	0,942803	0,000000	Прямая тесная положительная
	После лечения	VASI ДИКЖ	0,657035	0,000080	Прямая тесная положительная
Объединённая выборка	До лечения	VASI ДИКЖ	0,920017	0,000000	Прямая тесная положительная
	После лечения	VASI ДИКЖ	0,613917	0,000000	Прямая тесная положительная

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что улучшение результатов терапии, выражающееся в уменьшении площади очагов поражения, положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

Проводился также анализ динамики VASI, % в зависимости от метода лечения, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни): в группе комбинированной терапии медиана снижения показателя VASI составила -61,7% соответственно, в контрольной группе: -22,82% ( $p < 0,001$ ) (Таблица 10, Рисунок 11).

Таблица 10 – Анализ динамики VASI,% в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Динамика VASI,%			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Метод лечения	Монотерапия УФБ-311 нм	-22,82	-32,36 – -10,88	30	< 0,001
	Азатиоприн + УФБ-311 нм	-61,70	-75,14 – -47,08	30	

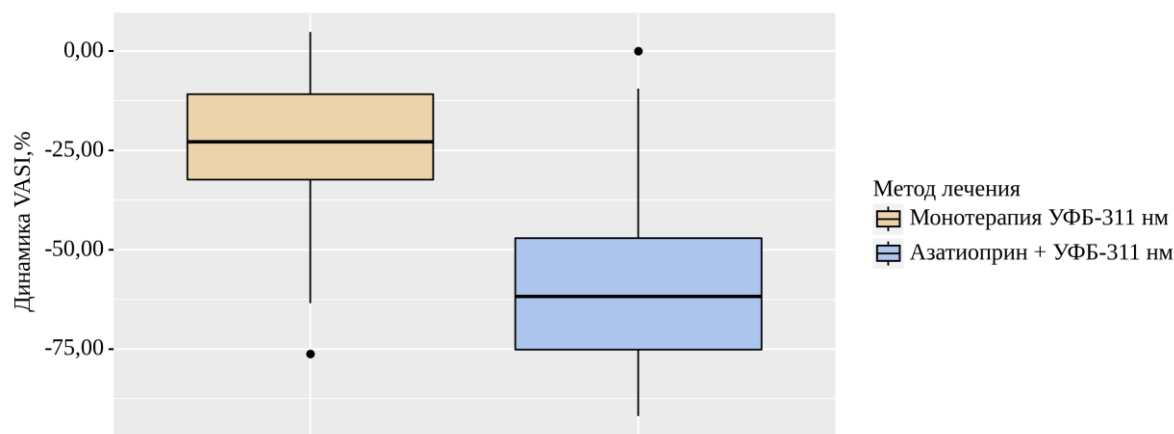


Рисунок 11 – Анализ динамики VASI,% в зависимости от метода лечения

Данные показатели указывают на то, что клинический эффект в виде репигментации очагов витилиго, уменьшении распространенности кожного процесса, был достигнут в обеих группах, однако экспериментальная группа комбинированной терапии азатиоприном и УФБ-311 нм показала достоверно лучшие результаты.

Также выполнен анализ динамики ДИКЖ в зависимости от метода лечения: установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый показатель: U–критерий Манна–Уитни): в экспериментальной группе медиана снижения показателя ДИКЖ составила -55,83% соответственно, в контрольной группе: -19,38% ( $p < 0,001$ ) (Таблица 11, Рисунок 12). Полученные результаты демонстрируют, что качество жизни пациентов в экспериментальной группе значительно улучшилось по сравнению с контрольной группой.

Таблица 11 – Анализ динамики показателя ДИКЖ в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Динамика ДИКЖ, %			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Метод лечения	Монотерапия УФБ-311 нм	-19,38	-29,90 – -8,52	30	< 0,001
	Азатиоприн + УФБ-311 нм	-55,83	-67,80 – -40,29	30	

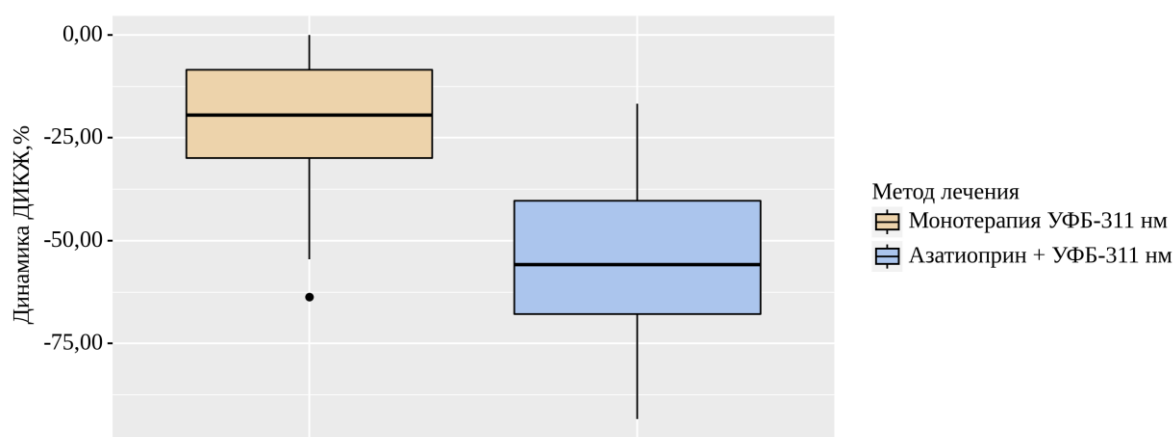


Рисунок 12 – Анализ динамики ДИКЖ в зависимости от метода лечения

В ходе нашего исследования был проведен детальный анализ показателя дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне терапии, с учетом изменений, наблюдающихся в индексе площади и тяжести витилиго (VASI). Результаты показали, что в обеих группах пациентов, получавших лечение, наблюдалось снижение показателя ДИКЖ, что коррелировало с уменьшением значений VASI (Рисунок 13).

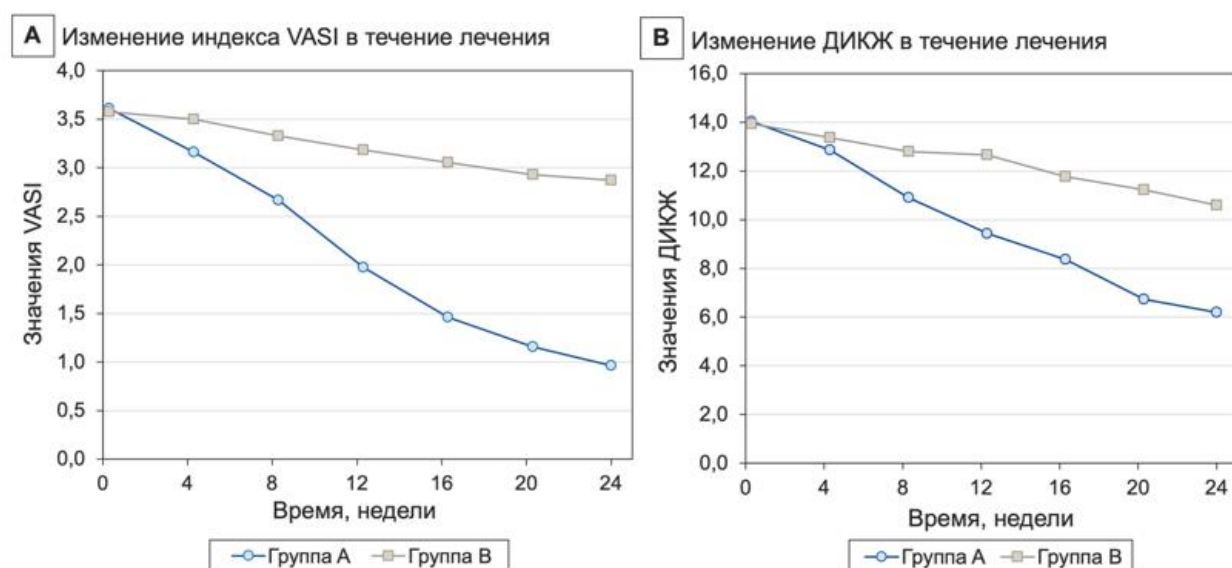


Рисунок 13 – Динамика индекса распространённости и тяжести витилиго (VASI; А) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ; В) в течение всего периода исследования (6 месяцев)

В конечном итоге, полученные нами выходные данные могут подтвердить тот факт, что снижение степени распространённости кожного процесса, которое наблюдалось в ходе терапии, непосредственно связано с улучшением качества жизни пациентов с витилиго. Снижение показателя VASI, который отражает как площадь, так и тяжесть кожных поражений, свидетельствует о положительной динамике в состоянии пациентов (Рисунок 14). В свою очередь, это улучшение проявляется в виде повышения уровня комфорта, уменьшения эмоционального стресса и улучшения общего психоэмоционального состояния.

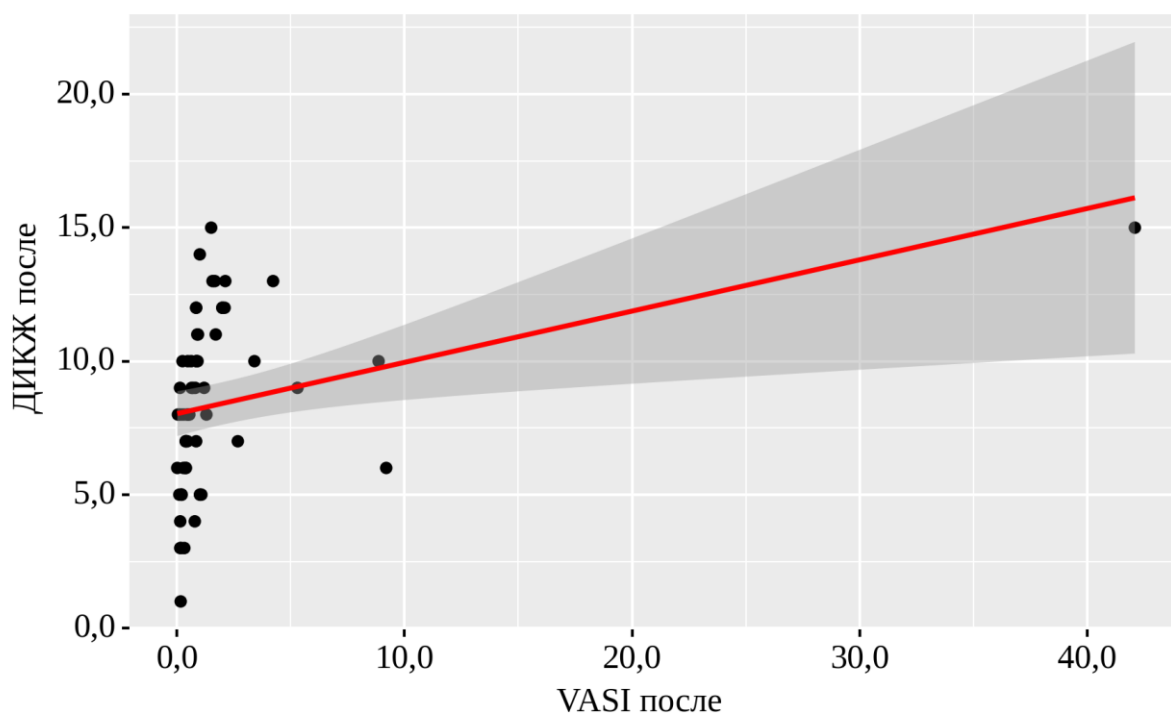


Рисунок 14 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ДИКЖ от VASI после лечения

В рамках нашего исследования был проведен анализ эффективности различных терапевтических подходов в отношении остановки активности кожного процесса у пациентов с витилиго. В 1 группе у 26 пациентов из 30 (86,7%) удалось добиться остановки активности кожного процесса, во 2 группе лишь у 19 пациентов из 30 (63,3%) (Рисунок 15, Таблица 12). Полученные результаты четко указывают на то, что комбинированная схема лечения, применяемая в первой группе, более эффективно способствует остановке кожного процесса. Это проявляется в прекращении появления новых очагов поражения, а также в уменьшении или стабилизации размеров уже существующих. Таким образом, комбинированная терапия демонстрирует более высокую эффективность в сравнении с монотерапией, что может быть связано с синергетическим эффектом, возникающим при одновременном применении нескольких методов лечения.

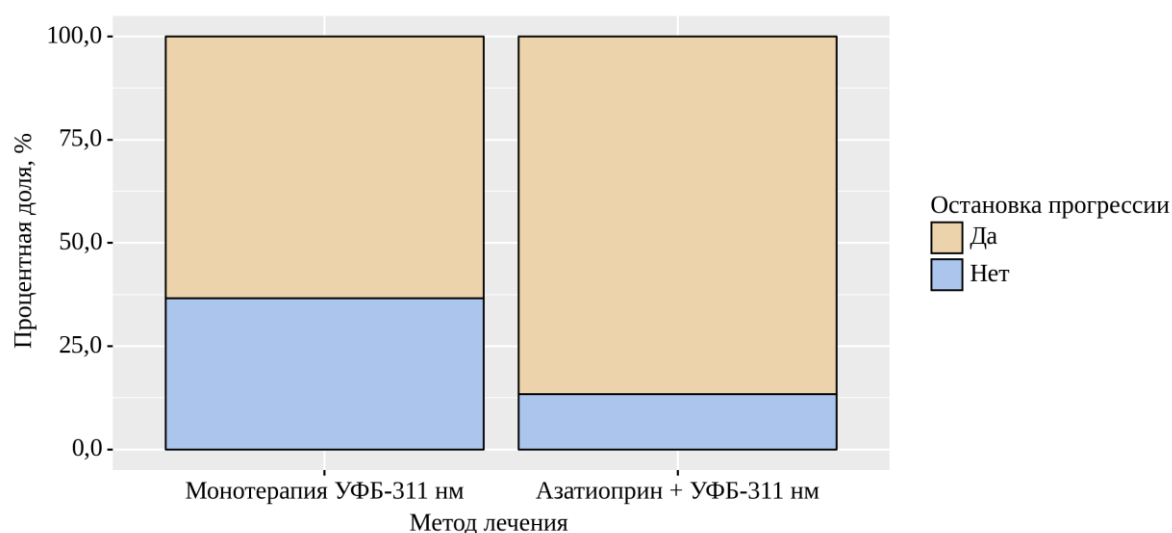


Рисунок 15 - Анализ снижения активности заболевания в соответствии с выбранным методом терапии

Таблица 12 – Анализ подавления активности кожного процесса в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Метод лечения	
		Монотерапия УФБ-311 нм	Азатиоприн + УФБ-311 нм
Остановка активности заболевания	Да	19 (63,3)	26 (86,7)
	Нет	11 (36,7)	4 (13,3)

Эти результаты подчеркивают важность выбора оптимальной схемы терапии для достижения наилучших клинических исходов. Эффективная остановка кожного процесса не только улучшает состояние кожи, но и может значительно повысить качество жизни пациентов, снижая уровень стресса и улучшая эмоциональное благополучие. В дальнейшем, такие данные могут служить основой для разработки более целенаправленных и эффективных лечебных стратегий, направленных на борьбу с витилиго и его проявлениями.

### 3.3 Оценка иммунного статуса больных витилиго до и после лечения

Согласно современным данным аутоиммунная теория развития витилиго является ведущей. Аутоиммунная природа витилиго предполагает, что иммунная

система организма начинает воспринимать меланоциты как чужеродные клетки и атакует их, вызывая гибель пигментных клеток и появление депигментированных пятен на коже, поэтому изучение особенностей иммунного статуса пациентов с витилиго представляет большой интерес для понимания механизмов развития заболевания и разработки эффективных методов терапии.

Таким образом, мы решили проанализировать цитокиновый профиль пациентов с витилиго до и после терапии. Мы изучали уровни провоспалительных цитокинов как у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию азатиоприном, так и у группы, проходившей монотерапию УФБ-311 нм, поскольку известно, что этот тип фототерапии также оказывает влияние на иммунную систему.

В нашем исследовании также мы сравнивали показатели иммунного статуса экспериментальной и контрольной групп пациентов с группой здоровых добровольцев. Это позволило нам выявить специфические изменения, характерные для витилиго, и оценить влияние терапии на нормализацию иммунологических параметров. Особое внимание было уделено динамике провоспалительных цитокинов, поскольку их повышенный уровень может свидетельствовать об активности аутоиммунных процессов. Дальнейший анализ динамики иммунологических показателей в процессе лечения позволил выявить особенности влияния различных методов терапии на коррекцию иммунных нарушений при витилиго.

Ниже представлены характеристики показателей иммунного статуса больных витилиго до и после лечения в 1 и 2 группах. В обеих группах проводилось исследование иммунного статуса, которое включало в себя определение концентраций основных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также белка S100. Эти результаты были сопоставлены с данными контрольной группы, состоящей из 20 практически здоровых добровольцев, которые не имели статистически значимых различий по полу и возрасту по сравнению с пациентами, участвовавшими в нашем исследовании.

На фоне терапии в 1 группе исследования была отмечена наиболее значимая редукция основных показателей цитокинового статуса, а также белка S100 в сыворотке крови. Во 2 группе также была обнаружена склонность к снижению основных провоспалительных цитокинов, однако не такая выраженная как в 1 группе больных. Статистически значимых различий между группами не выявлено по показателям ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 (Таблицы 13, 14 ).

Таблица 13 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса до и после лечения в 1 группе

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

Таблица 14 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса до и после лечения во 2 группе

Показатели	$M \pm SD /$ Me	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
ИЛ-1 $\beta$ до, Me (пг/мл)	6,30	5,83 – 8,12	30	3,00	13,40
ИЛ-1 $\beta$ после, Me (пг/мл)	5,30	4,58 – 6,07	30	2,50	11,40
ИЛ-2 до, $M \pm SD$ (пг/мл)	11,79 $\pm$ 2,87	10,72 – 12,86	30	6,90	21,30
ИЛ-2 после, Me (пг/мл)	9,15	8,15 – 10,60	30	5,50	18,80
ИЛ-6 до, Me (пг/мл)	6,50	6,10 – 7,97	30	1,60	16,40
ИЛ-6 после, Me (пг/мл)	5,85	5,03 – 6,57	30	1,60	15,50
ИЛ-8 до, $M \pm SD$ (пг/мл)	57,68 $\pm$ 18,25	50,87 – 64,49	30	27,00	88,00
ИЛ-8 после, $M \pm$ $SD$ (пг/мл)	40,04 $\pm$ 13,96	34,83 – 45,25	30	15,40	69,00
ИНФ- $\gamma$ до, $M \pm$ $SD$ (пг/мл)	59,17 $\pm$ 20,87	51,37 – 66,96	30	13,00	91,00
ИНФ- $\gamma$ после, $M$ $\pm SD$ (пг/мл)	50,00 $\pm$ 17,70	43,39 – 56,61	30	15,00	80,00
ФНО- $\alpha$ до, Me (пг/мл)	8,15	7,90 – 8,88	30	4,10	20,30
ФНО- $\alpha$ после, Me (пг/мл)	6,95	5,67 – 8,10	30	3,30	18,90
Белок S100 до, $M \pm SD$ (мкг/л)	0,069 $\pm$ 0,014	0,064 – 0,075	30	0,033	0,099
Белок S100 после, $M \pm SD$ (мкг/л)	0,050 $\pm$ 0,018	0,043 – 0,056	30	0,012	0,085

Результаты исследования демонстрируют, что комбинированный подход, включающий иммуносупрессант азатиоприн и УФБ-311 нм, наиболее эффективно воздействует на иммунные механизмы патогенеза витилиго, способствуя нормализации ключевых провоспалительных цитокинов, запускающих развитие заболевания.

Ниже представлены описательные характеристики показателей иммунного статуса больных витилиго в обеих группах по сравнению с группой контроля до и после лечения (Таблицы 15,16).

Таблица 15 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса в обеих группах до терапии в сравнении с группой контроля

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

Таблица 16 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса в обеих группах после терапии в сравнении с группой контроля

Иммунологические показатели	Группа 1 (N=30)	Группа 2 (N=30)	Группа контроля (N=20)
ИЛ-1 $\beta$ после, М $\pm$ SD (пг/мл)	4,61 $\pm$ 1,43	5,30	2,98 $\pm$ 0,95
ИЛ-2 после, М $\pm$ SD (пг/мл)	8,38 $\pm$ 2,03	9,15	5,59 $\pm$ 2,08
ИЛ-6 после, Ме (пг/мл)	5,35	5,85	3,10
ИЛ-8 после, Ме (пг/мл)	42,20 $\pm$ 14,59	40,04 $\pm$ 13,96	31,95 $\pm$ 12,87

Продолжение Таблицы 16

ИНФ- $\gamma$ после, М $\pm$ SD (пг/мл)	43,33 $\pm$ 14,82	50,00 $\pm$ 17,70	20,15 $\pm$ 14,84
ФНО- $\alpha$ после, Ме (пг/мл)	5,45	6,95	3,33 $\pm$ 1,21
Белок S100 после, Ме (мкг/л)	0,035 $\pm$ 0,012	0,050 $\pm$ 0,018	0,02

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с витилиго в обеих группах значительно превышал таковой в контрольной группе. Эти результаты свидетельствуют о высокой активности иммунной системы у больных витилиго.

По результатам проведённого исследования можно заключить, что значительный дисбаланс в системе цитокинов служит маркером дефекта иммунной системы у пациентов с витилиго с предрасположенностью к аутоиммунизации.

Результаты исследований иммунного статуса, проведенных до и после лечения, показывают тенденцию к положительным изменениям в значениях анализируемых показателей. Например, показатели иммунного статуса, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также белка S100, после лечения становятся ближе к значениям группы здоровых людей. Следует также подчеркнуть, что в 1 группе исследования (комбинация азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм) отмечается значимая редукция цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также белка S100. В этой группе показатели после лечения значимо приближаются к уровням, наблюдаемым у здоровых доноров.

Полученные результаты подтверждают важную роль иммунных нарушений в патогенезе заболевания и необходимость учета этого фактора при разработке терапевтических подходов.

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

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи белка S100 до лечения в обеих группах и активности кожного процесса (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи белка S100 до терапии в зависимости от активности кожного процесса

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

При оценке связи активности кожного процесса и белка S100 до лечения была установлена умеренной тесноты прямая связь в обеих группах. Данные результаты могут позволить нам сделать вывод о том, что повышенный уровень белка S100 в сыворотке крови свидетельствует о прогрессировании кожного процесса при витилиго, что требует более активной тактики ведения данных больных. Повышение данного показателя может быть основанием для назначения иммуносупрессанта в дополнение к фототерапии. Это позволит более эффективно справляться с появлением новых очагов поражения.

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

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

При увеличении уровня белка S100 на 1 мкг/л можно ожидать рост активности заболевания на 33,589. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемого разнообразия в прогрессировании витилиго (Рисунок 16).

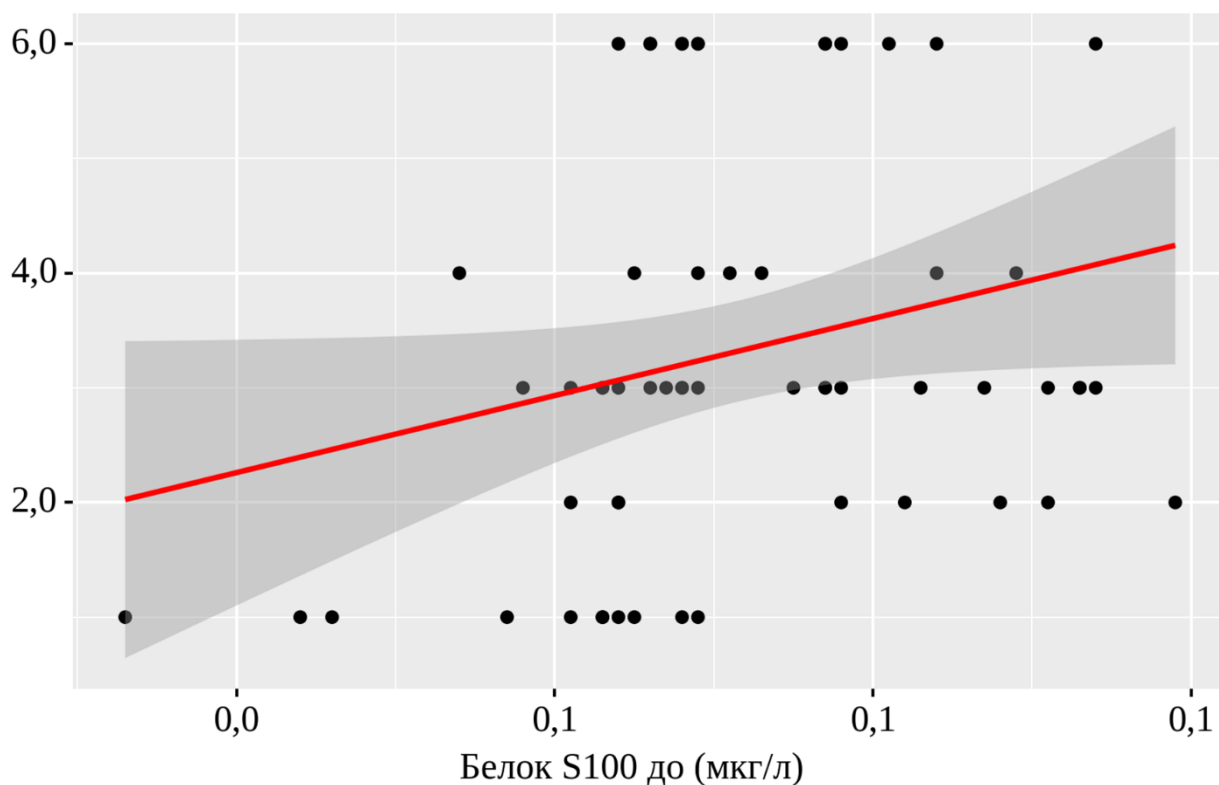


Рисунок 16 – График регрессионной функции, определяющей взаимосвязь активности кожного процесса от белка S100

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи белка S100 до начала терапии и длительности заболевания в обеих группах (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты анализа связи между уровнем белка S100 до начала терапии и продолжительностью заболевания

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Белок S100 до начала терапии – Продолжительность заболевания	0,092	Нет связи	0,485

При анализе взаимосвязи между длительностью заболевания витилиго и уровнем белка S100 в сыворотке крови пациентов статистически значимой корреляции выявлено не было. Это позволяет предположить, что концентрация данного белка не зависит от продолжительности течения витилиго.

Белок S100 является маркером активности меланоцитов и их гибели. Повышение его уровня в сыворотке крови может свидетельствовать об усилении аутоиммунных процессов, направленных против пигментных клеток кожи. Однако отсутствие связи между длительностью заболевания и содержанием белка S100 указывает на то, что активность патологического процесса не определяется исключительно давностью витилиго.

Также нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи белка S100 и VASI до терапии в обеих группах (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи белка S100 до и VASI до

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Белок S100 до – VASI до	0,095	Нет связи	0,469

В ходе корреляционного анализа данного показателя иммунного статуса со степенью распространенности кожного процесса нами не было выявлено взаимосвязи. В связи с этим можно сделать вывод о том, что соотносить уровень белка S100 с площадью кожного процесса при витилиго не целесообразно, его уровень не зависит от степени распространенности кожного процесса.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что белок S100 может служить дополнительным критерием оценки активности аутоиммунного процесса при витилиго, не зависящим от длительности заболевания. Определение его уровня может помочь в выборе наиболее оптимальной тактики лечения для каждого конкретного пациента с учетом индивидуальных особенностей течения патологического процесса.

### **3.5 Оценка безопасности применения азатиоприна для лечения несегментарного витилиго**

Из 60 пациентов, проходивших узкополосную УФБ-311 нм фототерапию, ни у одного не было зафиксировано серьезных нежелательных эффектов, требующих исключения из исследования. У некоторых участников наблюдалась легкая фототоксическая эритема, проявлявшаяся покраснением кожи в областях депигментации в течение нескольких часов после процедуры. Эта реакция была временной и быстро проходила самостоятельно. Кроме того, пациенты сообщали о повышенной сухости кожи; в таких случаях назначались увлажняющие средства (эмоленты), которые помогали устранить дискомфорт.

В группе комбинированной терапии азатиоприном и УФБ-311 нм лишь у 2 пациентов из 30 отмечалось такое нежелательное явление, как умеренная тошнота. Данный побочный эффект не требовал отмены приема препарата и исключения пациентов из исследования. Азатиоприн, как иммуносупрессивное средство, может вызывать такие побочные реакции, как лейкопения, тромбоцитопения, анемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, а также повышать риск присоединения вирусных, бактериальных или грибковых инфекций. Все пациенты, включенные в группу комбинированной терапии, были предварительно ознакомлены с возможными рисками и побочными эффектами лечения.

Несмотря на наличие потенциальных нежелательных явлений, связанных с приемом азатиоприна, все 30 пациентов, получавших комбинированную терапию, успешно завершили 6-месячный курс лечения и были включены в финальный анализ результатов исследования. Это свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности предложенного комбинированного подхода, сочетающего иммуносупрессивную терапию азатиоприном и узкополосную УФБ-311 нм фототерапию. Тщательный мониторинг состояния пациентов и своевременная коррекция возникающих побочных эффектов позволили обеспечить высокую приверженность к лечению и завершение курса терапии всеми участниками группы комбинированной терапии.

### 3.6 Клинические примеры

Результаты терапии азатиоприном в сочетании с УФБ-311 нм, до и после (рисунки 17-20).



Рисунок 17 – Фотографии пациента А до и спустя 6 месяцев терапии



Рисунок 18 - Фотографии пациента Б до и спустя 6 месяцев терапии



Рисунок 19 – Фотографии пациента В до и спустя 6 месяцев терапии

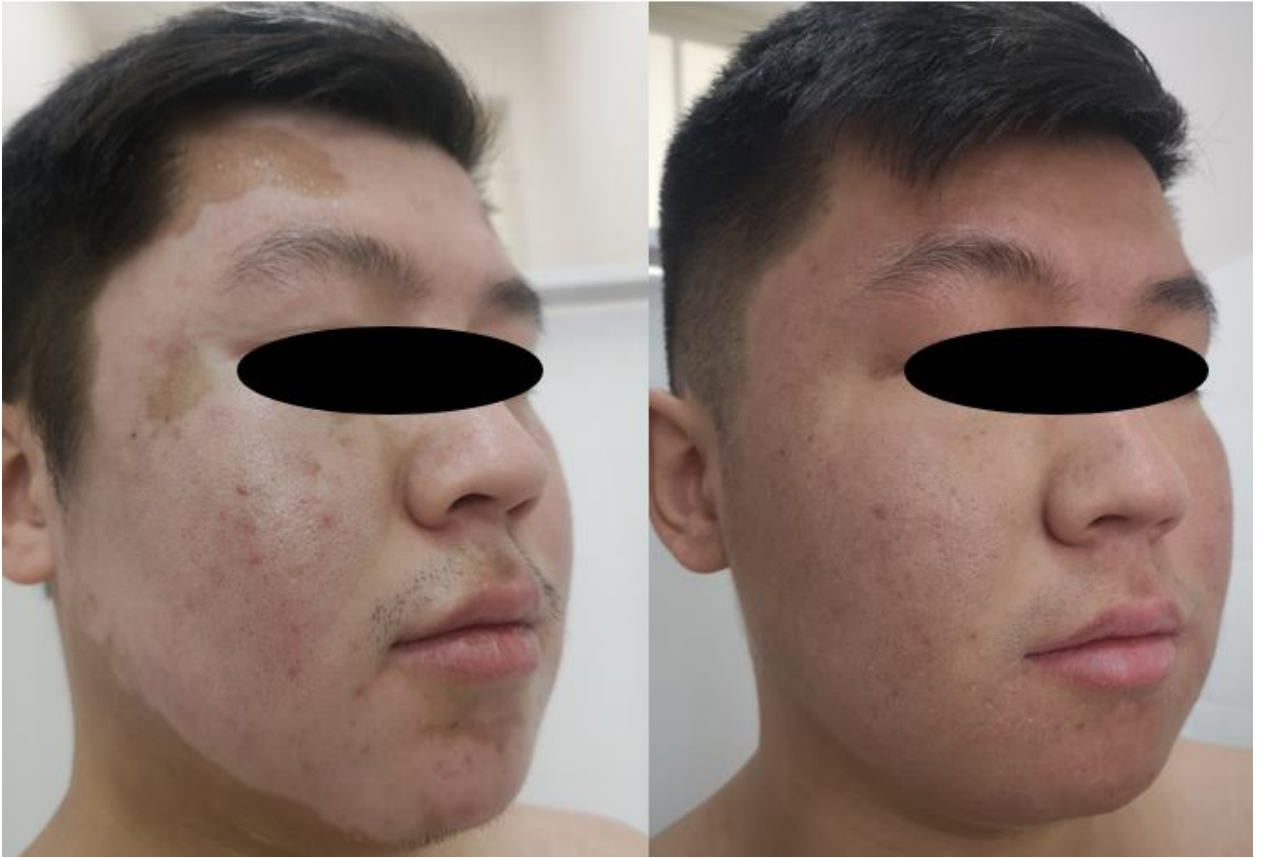


Рисунок 20 – Фотографии пациента Г до и спустя 6 месяцев терапии

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витилиго является приобретенным кожным заболеванием, характеризующимся иммунноопосредованной деструкцией меланоцитов.[5] Несегментарное витилиго является наиболее распространенным клиническим подтипом, которое имеет обычно хроническое течение и зачастую приводит к психосоциальным последствиям для пациента. Ранняя постановка диагноза, точная оценка тяжести и активности заболевания, оценка влияния качества жизни кожной патологии на пациента, своевременное начало лечения, основанного на доказательной базе, является краеугольными камнями терапии витилиго. Ответ на терапию может зависеть от множества факторов, среди которых наиболее значимыми являются возраст начала заболевания, фототип кожи, расположение очагов на коже конечностей, которые зачастую хуже поддаются терапии. Важным условием подбора грамотной терапии является и то, что большинство пациентов обращаются к врачу во время прогрессирующей стадии заболевания, в связи с чем остановка активности процесса также важна, как и стимуляция более ранней репигментации. [12]

Общеизвестно влияние витилиго и на качество жизни больных, так как внешний вид и здоровая кожа играют важную роль в коммуникации в социуме. [4] Видимые кожные патологии могут ограничить психосоциальную адаптацию в обществе из-за стигматизации, которую вызывают данные изменения. Еще в 1970 гг. Портер и др. впервые описали важное влияние витилиго на качество жизни больных. [131] Пациенты часто имеют такие психологические проблемы, как депрессия, тревожное расстройство, сильное влияние на сексуальную жизнь. Поэтому, с целью оценки эффективности проводимой терапии активно используется специальный дерматологический опросник, с помощью которого клиницист может проанализировать дерматологический индекс качества жизни каждого отдельного пациента.

Данные об этиологии развития витилиго неоднозначны, так как патогенез заболевания достаточно многофакторный, однако, одну из ключевых ролей играют аутоиммунные нарушения. Это выражается в аутореактивации против собственных меланоцитов организма CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, дисбалансе между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, которые способны запускать дальнейший каскад воспалительных реакций. Среди ведущих провоспалительных цитокинов выделяют ИНФ- $\gamma$ , который задействован в ось ИНФ- $\gamma$ -CXCL9/10-CXCR3, которая может играть решающее значение в патогенезе витилиго, способствуя прогрессированию и ингибированию меланогенеза, а также провоцируя дальнейшее разрушение меланоцитов и миграцию Т-лимфоцитов в кожу. [98] Помимо него отмечена немаловажная роль и таких молекул, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8. [25, 140] Но до сих пор нет единого мнения касательно того, можно ли использовать данные цитокины в качестве маркеров активности витилиго, а также использовать их в качестве оценки эффективности проводимой терапии. [25] Согласно данным современной литературы белок S100 мог бы стать перспективным биомаркером активности кожного процесса, но, к сожалению, работ, проведенных на данную тематику слишком мало, а результаты этих исследований неоднозначны.

«Золотым стандартом» лечения любых форм витилиго остается применение узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм. Данная терапия зарекомендовала себя в первую очередь из-за влияния на множественные патогенетические механизмы развития заболевания. Данная методика способна не только остановить активность кожного процесса, но и простимулировать более раннюю репигментацию. Однако, не для всех пациентов она одинаково эффективна. Зачастую требуется длительная терапия, вплоть до 1-2 лет, а количество сеансов может достигать 200. Научное сообщество предпринимает попытки комбинации УФБ-терапии с другими методами, включая дополнительное добавление лекарственных препаратов. В нашей стране проведено сравнительно мало исследований относительно применения различных комбинированных схем

воздействия на витилиго, поэтому это до сих пор остается малоизученной нишей терапии данного заболевания.

Все вышесказанное описывает то, что до сих пор существуют пробелы в понимании этиопатогенеза витилиго, а также подбора рациональных схем лекарственных препаратов. Поиск новых методов лечения витилиго является перспективным направлением, в связи с чем разработка методики лечения пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго комбинацией азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, а также ее клинико-патогенетическое обоснование были целью нашего исследования, так как на сегодняшний день еще не было проведено работ, посвященных применению данной схемы в современной дерматологии.

Одной из задач нашей работы было оценить эффективность и безопасность комбинированного метода, включающего азатиоприн и УФБ-терапию 311 нм.

На базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) мы обследовали 60 пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго > 18 лет. Средний возраст больных составил  $36,08 \pm 8,89$  лет, в 1 группе –  $35,97 (\pm 8,11)$ , во 2 -  $36,20 (\pm 9,90)$ . Средний возраст дебюта витилиго был  $23 \pm 9$  лет, что согласовывается с данными о том, что примерно 70-80% дебюта витилиго приходится на возраст до 30 лет.[26, 42] Средняя длительность заболевания составила 12,9 лет (в 1 группе - 12,8, во 2 – 13 лет).

В обеих группах наблюдалось значительное преобладание женщин, которые составили 35 из 60 участников, что составляет 58,3% от общего числа. Этот факт еще раз подчеркивает, что женщины чаще обращаются за медицинской помощью к дерматологам по поводу витилиго. Причиной этого может быть то, что заболевание оказывает более выраженное влияние на качество жизни женщин по сравнению с мужчинами. Витилиго, как известно, может вызывать не только физические, но и психологические проблемы, и, возможно, женщины более чувствительны к изменениям в своем внешнем виде, что побуждает их искать помощь. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают

существующую тенденцию, согласно которой женщины более активно стремятся к лечению и улучшению своего состояния при витилиго.[34]

На момент включения в исследование у всех участников наблюдалось прогрессирование кожного процесса. Из них 11 человек (18,3%) отмечали прогрессирование витилиго в течение 6 недель или менее, 32 человека (53,3%) - от 6 недель до 3 месяцев, 17 человек (28,4%) - от 3 до 6 месяцев. Прогрессирование заболевания проявлялось в виде появления новых очагов и/или увеличения размеров старых очагов поражения кожи.

Основными факторами, способствующими развитию витилиго у пациентов, оказались разнообразные воздействия, которые можно условно разделить на инфекционные, физические и психологические. В частности, острые респираторные вирусные инфекции были отмечены у 3,3% пациентов как возможная причина возникновения заболевания. Солнечное излучение, которое также может оказывать значительное влияние на состояние кожи, было указано 16,7% участников. Механическая травматизация кожи, которая может приводить к различным кожным проблемам, была зафиксирована у 5% пациентов. Психологический стресс, как один из ключевых факторов, способствующих развитию различных заболеваний, был отмечен у 25% больных.

Однако стоит отметить, что 50% участников не смогли связать начало заболевания с какой-либо конкретной причиной, что подчеркивает сложность и многообразие факторов, влияющих на развитие витилиго. Все перечисленные аспекты еще раз подтверждают, что витилиго является многофакторным заболеванием, в котором взаимодействие различных факторов, включая генетические предрасположенности и воздействия окружающей среды, играет важную роль в дебюте и прогрессировании патологии. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению и лечению витилиго, учитывающего все возможные триггеры и факторы риска.

17 (28,3%) из 60 участников определили семейный анамнез витилиго у родственников первой линии родства, что соотносится с данными мировой литературы о наследственной предрасположенности заболевания.[116]

33 (55%) пациентов имели различные сопутствующие заболевания, при это у одного больного могло быть сочетание разных патологий. Среди сопутствующих патологий обнаружены такие, как патологии эндокринной системы (сахарный диабет 2 типа), ЛОР-органов (хронический ринит и риносинусит, хронический тонзиллит), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит), болезни почек и мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, хронический простатит, хронический пиелонефрит). Помимо перечисленных следует отдельно отметить наличие заболеваний щитовидной железы, аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза, которые также часто встречаются при витилиго. [22, 177]

Все 60 пациентов были разделены на 2 группы по 30 пациентов в каждой. Группе №1 (N=30) был назначен азатиоприн 50 мг в сутки на протяжении 6 месяцев в комбинации с узкополосной фототерапией 311 нм, фототерапию пациенты получали 3 раза в неделю; группе № 2, состоящей также из 30 человек, проводилось лечение УФБ-311 нм по такой же схеме. До начала фотолечения определялся фототип кожи (I-III, по В.В. Владимирову) и в зависимости от этого подбиралась начальная доза УФБ-лучей: для I фототипа – 0.05 Дж/см<sup>2</sup>, для II и III – 0,1 Дж/см<sup>2</sup>. Каждую последующую процедуру увеличение дозы УФБ-лучей происходило на 0,1 Дж/см<sup>2</sup>.

Всего больным было проведено 2 курса по 20 процедур с перерывом в 1 месяц.

Клинический эффект мы измеряли путем оценки индекса распространенности витилиго (VASI), прекращения активности кожного патологического процесса, его стабилизации.

При сравнении 2-х групп до начала терапии по степени распространенности витилиго (VASI) нам не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,387$ ), что свидетельствует о том, что площадь поражения была примерно

одинаковой для обеих групп пациентов, что позволило нам сравнивать данные группы между собой.

В результате терапии в обеих группах был достигнут клинический эффект. Однако группа комбинированной терапии азатиоприном и УФБ-311 нм показала лучшие результаты. Об этом свидетельствует то, что в ходе лечения остановка активности кожного процесса в 1 группе была отмечена у 26 пациентов из 30 (57,8%), в то время как во 2 группе удалось добиться остановки активности лишь у 19 пациентов из 30 (42,2%).

Помимо этого, мы провели анализ динамики VASI, % в зависимости от метода лечения, были выявлены статистически значимые различия между 2 группами ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни): в группе комбинированной терапии медиана снижения показателя VASI составила -61,7%, в контрольной группе: -22,82% ( $p < 0,001$ ): 1 группе терапии отмечалась более значимая редукция показателя распространенности витилиго, по сравнению со 2 группой.

Мы провели анкетирование пациентов обеих групп для определения Дерматологического индекса качества жизни с целью выяснить, насколько заболевание влияет на качество жизни. Для этого использовался опросник, переведенный на русский язык профессором, доктором медицинских наук Н.Г. Кочергиным. [15, 17] До начала терапии средний балл Дерматологического индекса качества жизни составил 14, что свидетельствует о значительном влиянии витилиго на повседневное качество жизни.

При сравнении экспериментальной группы с группой монотерапии УФБ-311 нм по показателю ДИКЖ также не было выявлено статистически значимой разницы, что доказывает, что витилиго одинаково сильно влияет на качество жизни больных.

В нашем исследовании мы также провели сравнение показателей VASI (индекс площади и распространенности витилиго) и ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) между собой. Результаты анализа показали наличие весьма высокой прямой корреляционной взаимосвязи между этими двумя индексами, с

уровнем значимости  $p < 0,001$ . Это свидетельствует о том, что площадь распространенности витилиго имеет прямое влияние на качество жизни пациентов, страдающих от этого заболевания.

Такое тесное взаимодействие между показателями VASI и ДИКЖ подчеркивает важность учета не только клинических проявлений витилиго, но и их воздействия на повседневную жизнь пациентов. Чем больше площадь пораженных участков кожи, тем более выраженными становятся негативные последствия для качества жизни, включая физическое, эмоциональное и социальное благополучие больных. Эти данные подтверждают, что для эффективного лечения витилиго необходимо не только сосредоточиться на уменьшении площади поражения, но и учитывать аспекты, касающиеся улучшения качества жизни пациентов, что является важным компонентом комплексного подхода к терапии данного заболевания.[117]

В ходе анализа динамики ДИКЖ в зависимости от метода лечения, нами также были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (U–критерий Манна–Уитни): в экспериментальной группе медиана снижения показателя ДИКЖ составила -55,83%, в контрольной группе: -19,38% ( $p < 0,001$ ).

Помимо клинической эффективности от проводимой терапии, мы также рассматривали лабораторные показатели у пациентов до и после терапии, а также сравнили их с группой контроля (N=20 человек).

В 1 группе (комбинация азатиоприна и УФБ-311 нм) оценивались такие показатели как общеклинический анализ крови (уровни лейкоцитов, тромбоцитов), биохимический анализ крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, креатинин) с целью оценки влияния азатиоприна на систему гемопоеза, почечную и печеночную функции, чтобы вовремя отследить развитие нежелательных реакций. Вначале лабораторная оценка проводилась 1 раз в 2 недели, далее 1 раз в месяц. На фоне лечения отклонений от референсных значений по данным показателям в 1 группе отмечено не было, что позволяет сделать вывод о хорошей переносимости и безопасности комбинированной терапии.

В обеих группах проводилось исследование иммунного статуса, которое включало в себя определение концентраций основных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также белка S100. Данные результаты мы сравнивали с данными группы контроля, состоящей из 20 практически здоровых добровольцев, статистически не отличающихся по полу, возрасту по сравнению с пациентами, входившими в наше исследование.

В результате проведенного анализа было выяснено, что в обеих группах терапии данные показатели иммунного статуса были статистически более высокими, чем у здоровой контрольной группы. ( $p < 0,05$ ) Это свидетельствует о высокой напряженности иммунной системы больных витилиго.

Нами была оценена также взаимосвязь между показателями цитокинового статуса ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и степенью распространенности кожного процесса (VASI), и активностью заболевания в обеих группах. Хотя и по сравнению со здоровыми донорами данные показатели в исследуемых группах были выше, однако, статистически значимых результатов взаимосвязи с VASI и активностью заболевания нами не было обнаружено ( $p > 0,05$ ), в связи с чем можно сделать вывод о том, что данные показатели не могут быть использованы в клинической практике для оценки активности кожного процесса, они также не коррелируют с площадью заболевания.

Данные относительно белка S100 при витилиго неоднозначны, работ, проведенных на данную тематику слишком мало. Поэтому мы решили оценить степень влияния уровня белка S100 на активность, распространенность и длительность кожного процесса.

В проведенном анализе была выявлена статистически значимая взаимосвязь между данным показателем и активностью кожного процесса ( $p < 0,05$ ), что может позволить в будущем использовать белок S100 в качестве патогенетического биомаркера прогрессирования витилиго. Это соотносится с мировыми исследованиями, которые свидетельствуют, о том, что уровни сывороточного белка S100 повышаются у больных с прогрессирующим витилиго. [44, 152]

В ходе корреляционного анализа данного показателя иммунного статуса со степенью распространенности и длительности кожного процесса нами не было выявлено взаимосвязи, что соответствует исследованию Vadran и др. (2021 г). [153]

Нами была проанализирована также динамика редукции провоспалительных цитокинов, а также белка S100 в сыворотке крови. На фоне терапии в 1 группе исследования была выявлена наиболее значимая редукция основных показателей цитокинового статуса, а также белка S100 в сыворотке крови. Статистически значимых различий между группами не выявлено по показателям ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8.

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с витилиго в обеих группах оказался значительно выше, чем в группе здоровых людей, что свидетельствует о выраженном дисбалансе в системе цитокинов и предрасположенности к активации аутоиммунных процессов. Мы выявили выраженный дисбаланс в системе цитокинов у больных витилиго по сравнению со здоровыми людьми. Цитокины — это сигнальные молекулы, производимые различными клетками иммунной системы, которые играют важную роль в регуляции иммунных реакций. Нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может свидетельствовать о дефектах в функционировании иммунной системы.

Результаты иммунологических исследований, проведенных в ходе фототерапии, демонстрируют тенденцию к положительным изменениям в значениях анализируемых показателей. Следует также отметить более значимую редукцию провоспалительных цитокинов у пациентов 1 группы терапии, получавшей комбинацию азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм. В данной группе показатели после терапии более значимо приближаются к показателям здоровых доноров.

Данные результаты доказывают то, что комбинированная терапия азатиоприном и УФБ-311 нм более эффективна по сравнению с монотерапией в нормализации показателей иммунного статуса. В группе комбинированной терапии результаты более приближены к показателям здоровых доноров, что доказывает эффективность азатиоприна в подавлении основных показателей

иммунного статуса, а также белка S100. Это в свою очередь может позволить использовать данные маркеры в качестве оценки эффективности от проводимой терапии. Большая редукция основных показателей иммунного статуса в экспериментальной группе свидетельствуют о эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией УФБ-311 нм, а в будущем такие показатели иммунного статуса, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  могут служить критериями эффективности от проводимой терапии витилиго.

Полученные данные позволяют рассматривать дисбаланс цитокинов в качестве маркера нарушений в работе иммунной системы у больных витилиго. Такие изменения могут предрасполагать к развитию аутоиммунных реакций, направленных против собственных меланоцитов кожи. Это подтверждается тесной взаимосвязью между показателями цитокинового профиля и клиническими проявлениями заболевания.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важной роли иммунных нарушений, в частности, дисбаланса цитокинов, в патогенезе витилиго. Выявление специфических изменений в системе цитокинов может не только помочь в понимании механизмов развития заболевания, но и служить основой для разработки новых методов диагностики и таргетной терапии, направленных на коррекцию выявленных иммунологических дефектов. Дальнейшее изучение роли цитокинов в патогенезе витилиго и их динамики на фоне лечения представляется перспективным направлением для углубления знаний об этом сложном и многогранном заболевании.

В проведенном нами исследовании у большинства пациентов, получавших комбинированную терапию в экспериментальной группе, переносимость была хорошей. Только 2 пациента из 30 отметили умеренную тошноту, которая не требовала прекращения лечения, что, по-видимому, связано с приемом минимальной суточной дозы азатиоприна (50 мг в сутки).

В обеих группах исследования пациенты получали узкополосную фототерапию 311 нм и ни у одного не отмечалось выраженных нежелательных явлений, которые требовали бы исключить пациента из наблюдения. У некоторых

лиц мы зафиксировали незначительную фототоксическую эритему на более светлых участках кожного покрова и в очагах депигментации, которая проходила самостоятельно в течение некоторого времени. Также пациенты отмечали повышенную сухость кожных покровов, в этом случае назначались увлажняющие средства, которые ликвидировали нежелательную симптоматику.

В процессе нашего исследования была разработана и протестирована комбинированная терапевтическая схема, основанная на применении азатиоприна в сочетании с узкополосной фототерапией УФБ-311 нм. Результаты проведенных клинических испытаний продемонстрировали, что данный подход не только эффективен, но и безопасен для пациентов, что является важным аспектом в лечении витилиго.

Эффективность комбинированной терапии подтверждается как клиническими, так и лабораторными результатами. На протяжении исследования мы наблюдали значительное улучшение состояния кожи у пациентов, что выражалось в уменьшении площади поражений и остановке прогрессирования заболевания. Лабораторные анализы, включая оценку уровня провоспалительных цитокинов и других иммунологических показателей, также показали положительную динамику, что указывает на нормализацию иммунного ответа и снижение аутоиммунной активности.

Кроме того, патогенетическая обоснованность данной схемы терапии заключается в том, что она направлена на коррекцию основных механизмов, лежащих в основе витилиго. Азатиоприн, как иммуносупрессивный препарат, помогает снизить активность аутоиммунных процессов, в то время как узкополосная фототерапия УФБ-311 нм способствует восстановлению пигментации кожи.

Важно отметить, что безопасность предложенной схемы лечения также была тщательно оценена. Ни у одного из пациентов не наблюдалось серьезных побочных эффектов, что подтверждает высокую переносимость терапии. В случаях, когда отмечались незначительные нежелательные реакции, они были успешно купированы с помощью поддерживающей терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают значимость комбинированного подхода в лечении витилиго, который способен не только улучшить клинические показатели, но и повысить качество жизни пациентов. Данный метод может стать основой для дальнейших исследований и разработки новых стратегий лечения, направленных на более эффективное управление этим сложным заболеванием.

## ВЫВОДЫ

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

2. Азатиоприн в дозе 50 мг в сутки хорошо переносится больными, эффективен и безопасен (лишь у 2 больных отмечалась умеренная тошнота, которая не требовала отмены препарата), может быть использован в комбинации с узкополосной фототерапией 311 нм с целью остановки прогрессирования заболевания, стимуляции более ранней репигментации очагов, сокращения сеансов фототерапии. Комбинированная терапия с применением азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм показала себя эффективной методикой, так, в нашем исследовании остановки активности кожного процесса удалось добиться у 26 пациентов из 30.

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

4. Комбинация азатиоприна и фототерапии УФБ-311 нм может помочь достичь лучших результатов в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго. При оценке индекса распространенности витилиго (VASI) у пациентов 1 группы терапии отмечен более выраженный эффект, по сравнению со 2 группой: в

группе комбинированной терапии медиана снижения показателя VASI составила - 61,7%, в сравниваемой группе: -22,82% ( $p < 0,001$ ).

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная терапия, включающая азатиоприн и узкополосную фототерапию с длиной волны 311 нм, является альтернативным вариантом лечения для пациентов с несегментарным витилиго, особенно в стадии прогрессирования заболевания. Эффективной и безопасной считается схема применения азатиоприна в дозе 50 мг в сутки. Данная минимальная суточная доза может назначаться длительно (минимум на 6 месяцев) с целью подавления возможного рецидива кожного процесса.

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**ДИКЖ** – Дерматологический индекс качества жизни

**ДНК** - Дезоксирибонуклеиновая кислота

**ИЛ** – интерлейкин

**ИНФ** - интерферон

**ПУВА-терапия** - Фотохимиотерапия с псораленом + длинноволновое (320–340)

УФА-излучение

**РНК** - Рибонуклеиновая кислота

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

**ФНО**- фактор некроза опухоли

**HLA** - Human Leukocyte Antigens (Главный комплекс гистосовместимости)

**NLR** - NOD-подобные рецепторы

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабешко, О. А. Роль цитокинов в патогенезе витилиго / О.А. Бабешко, К.М. Ломоносов, Н.И. Гилядова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - Т. 15. - №3. - С. 37-41.
2. Владимиров, В. В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии / В. В. Владимиров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 4. – С. 65-67.
3. Вовденко, К. А. Программа для лечения витилиго комбинацией азатиоприна и узкополосной ультрафиолетовой терапией 311 нм / К.А. Вовденко, К.М. Ломоносов // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, RU 2022614501, 2022.
4. Вовденко, К. А. Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы) / К. А. Вовденко, М. Лекайон, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. - № 2. – С. 161-166.
5. Вовденко, К. А. Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго / К. А. Вовденко, А. А. Хафизова, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. - № 4. – С. 269-278.
6. Давидович, М.И. Узкополосная уфб-терапия 311 нм больных себорейным дерматитом : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давидович Маргарита Игоревна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2015. - 111 с.
7. Давлетшина, А.Ю. Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго / А.Ю. Давлетшина, К.М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2021. - Т. 24. - №3. - С. 227-242.

8. Дейл, М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейл, Дж. К. Формен. – Москва : Медицина, 1998. – 332 с: ил. ISBN 5-225-00567-5.
9. Заболевания иммунной системы : диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина, С.А. Кетлинский, С.В. Оковитый, С.Н. Шуленин ; Москва : Эксмо, 2008. — 494 с. : табл.; ISBN 978-5-699-24687-8.
10. К вопросу о лечении витилиго / И.Я. Пинсон, О.Ю. Олисова, К.А. Башлакова, Л.Г. Гэрейханова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2016. - Т. 19. - №2. - С. 102-102.
11. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. — Санкт-Петербург : Гиппократ, 1998. — 156 с. ил.; ISBN 5-200929-18-3.
12. Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в терапии прогрессирующего несегментарного витилиго / К. А. Вовденко, О. Ю. Олисова, К. В. Смирнов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. - № 4. – С. 339-350.
13. Клиническая иммунология / В. А. Козлов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2020. – 386 с. – ISBN 978-5-6044565-6-9. – EDN IQENQJ.
14. Комбинированный метод фототерапии витилиго / О.Ю. Олисова, И.Я. Пинсон, К.А. Мызина, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20. - №4. - С. 238-242.
15. Кочергин, Н. Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11-15.
16. Мельникова, Ю.Г. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мельникова Юлия Геннадьевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2019. - 133 с.

17. Никурадзе, В.О. Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Никурадзе Виктория Олеговна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2022. - 107 с.
18. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с витилиго. - Москва, 2020. – С.37.
19. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов / С. В. Оковитый // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. - № 2. – С. 2-34.
20. Олисова, О. Ю. Современные методы лечения псориаза / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, В. Б. Пинегин // РМЖ. – 2015. – Т. 4. – № 9. – С. 483-484.
21. Олисова, О.Ю. Кожа и солнце / О.Ю. Олисова, Е.В. Владимирова, А.М. Бабушкин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - Т. 15. - №6. - С. 57-62.
22. Распространенность аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго / Е. А. Трошина, В. А. Волнухин, В. А. Петров [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. - № 10. – С. 88-96.
23. Свистунова, Д.А. Эффективность комбинированной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с учетом цитокинового профиля и патоморфологических изменений в коже : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Свистунова Дарья Андреевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2020. - 158 с.
24. Тавитова, А. Р. Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго / А. Р.

Тавитова, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. - № 1. – С. 17-27.

25. Тавитова, А.Р. Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тавитова Алана Руслановна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. - 119 с.

26. Шарафутдинова, Л.А. Клинико-иммунологическое обоснование патогенетической терапии сегментарного витилиго : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шарафутдинова Люция Анваровна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2015. - 152 с.

27. 4-Tertiary Butyl Phenol Exposure Sensitizes Human Melanocytes to Dendritic Cell-Mediated Killing: Relevance to Vitiligo / T. M. Kroll, H. Bommasamy, R. E. Boissy [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2005. – Vol. 124. – № 4. – P. 798-806.

28. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo / V. Lepe, B. Moncada, J. P. Castanedo-Cazares [et al.] // Archives of dermatology. – 2003. – Vol. 139. – № 5. – P. 581-585.

29. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo / N. Ho, E. Pope, M. Weinstein [et al.] // The British journal of dermatology. – 2011. – Vol. 165. – № 3. – P. 626-632.

30. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- $\gamma$  for autoreactive CD8<sup>+</sup> T-cell accumulation in the skin / J. E. Harris, T. H. Harris, W. Weninger [et al.] // The Journal of investigative dermatology. – 2012. – Vol. 132. – № 7. – P. 1869-1876.

31. A randomized controlled study of the effects of different modalities of narrow-band ultraviolet B therapy on the outcome of cultured autologous melanocytes transplantation in treating vitiligo / D. M. Zhang, W. S. Hong, L. F. Fu [et al.] //

Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]. – 2014. – Vol. 40. – № 4. – P. 420-426.

32. Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T-cell response in patients with vitiligo / S. Li, P. Kang, W. Zhang [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145. – № 2. – P. 632-645.

33. AlGhamdi, K. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo / K. AlGhamdi, H. Khurram // *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. – 2013. – Vol. 21. – № 4. – P. 423-424.

34. Amer, A. A. A. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades / A. A. A. Amer, X. H. Gao // *International journal of dermatology*. – 2016. – Vol. 55. – № 6. – P. 608-614.

35. Anstey, A. Azathioprine in dermatology: a review in the light of advances in understanding methylation pharmacogenetics / A. Anstey // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1995. – Vol. 88. – № 3. – P. 155P.

36. Anstey, A. V. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology / A. V. Anstey, S. Wakelin, N. J. Reynolds // *The British journal of dermatology*. – 2004. – Vol. 151. – № 6. – P. 1123-1132.

37. Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T Cells from Vitiligo Patients / R. M. Luiten, J. G. Van Den Boorn, D. Konijnenberg [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2009. – Vol. 129. – № 9. – P. 2220-2232.

38. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation / C. M. Perrett, S. L. Walker, P. O'Donovan [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2008. – Vol. 159. – № 1. – P. 198-204.

39. Azathioprine: its uses in dermatology / S. Chavez-Alvarez, M. Herz-Ruelas, A. Villarreal-Martinez [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2020. – Vol. 95. – № 6. – P. 731-736.

40. Azathioprine-Induced Melanonychia / A. Gupta, S. K. Kuchana, S. Guleria, D. Suri // *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. e162-e163.

41. Behl, P. 400 cases of vitiligo. A clinico-therapeutic analysis. / P. Behl, R. Bhatia // *Indian journal of dermatology*. – 1972. – Vol. 17. – P. 51-6.
42. Bergqvist, C. Vitiligo: A Review / C. Bergqvist, K. Ezzedine // *Dermatology*. – 2020. – Vol. 236. – № 6. – P. 571-592.
43. Binding of S100 proteins to RAGE: An update. Vol. 1793 / E. Leclerc, G. Fritz, S. W. Vetter, C. W. Heizmann. – *Biochim Biophys Acta*, 2009.
44. Birlea, S. A. S100B: Correlation with Active Vitiligo Depigmentation. Vol. 137 / S. A. Birlea. – Elsevier B.V., 2017.
45. Biton, J. TNF $\alpha$ : activator or inhibitor of regulatory T cells? / J. Biton, M. C. Boissier, N. Bessis // *Joint bone spine*. – 2012. – Vol. 79. – № 2. – P. 119-123.
46. Broen, J. C. A. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology / J. C. A. Broen, J. M. van Laar // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16. – № 3. – P. 167-178.
47. Camara-Lemarroy, C. R. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of vitiligo / C. R. Camara-Lemarroy, J. C. Salas-Alanis // *American journal of clinical dermatology*. – 2013. – Vol. 14. – № 5.
48. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium / P. Most, S. T. Pleger, M. Völkers [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 114. – № 11. – P. 1550-1563.
49. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo / X. J. Zhang, J. B. Liu, J. P. Gui [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2004. – Vol. 51. – № 3. – P. 383-390.
50. Chazin, W. J. Relating form and function of EF-hand calcium binding proteins / W. J. Chazin // *Accounts of Chemical Research*. – 2011. – Vol. 44. – № 3. – P. 171-179.
51. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics / E. Nicolaidou, C. Antoniou, A. Miniati [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – Vol. 66. – № 6. – P. 954-958.
52. Claus W Heizmann, Günter Fritz, B. W. S. S100 proteins: structure, functions and pathology / B. W. S. Claus W Heizmann, Günter Fritz // *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. – 2002. – Vol. 7. – P. 1356-1368.

53. Clinical pattern of vitiligo in Libya / M. Singh, G. Singh, A. J. Kanwar, M. S. Belhaj // *International journal of dermatology*. – 1985. – Vol. 24. – № 4. – P. 233-235.
54. Comparison of NB-UVB combination therapy regimens for vitiligo: A systematic review and network meta-analysis / B. Zhu, C. Liu, L. Zhang [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2023. – Vol. 22. – № 3. – P. 1083-1098.
55. Controversial issues in vitiligo patients: a review of old and recent treatments / T. Lotti, S. Gianfaldoni, Y. Valle [et al.] // *Dermatologic therapy*. – 2019. – Vol. 32. – № 1.
56. Craiglow, B. G. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy / B. G. Craiglow, B. A. King // *JAMA dermatology*. – 2015. – Vol. 151. – № 10. – P. 1110-1112.
57. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo / M. Rashighi, P. Agarwal, J. M. Richmond [et al.] // *Science translational medicine*. – 2014. – Vol. 6. – № 223.
58. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study / A. Taneja, A. Kumari, K. Vyas [et al.] // *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. – 2019. – Vol. 85. – № 5. – P. 528-531.
59. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF- $\alpha$ ) in vitiligo-New insight into pathogenesis of disease / S. Sushama, N. Dixit, R. K. Gautam [et al.] // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 337-341.
60. Cytokines: the yin and yang of vitiligo pathogenesis / M. Singh, A. Kotnis, S. D. Jadeja [et al.] // *Expert review of clinical immunology*. – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 177-188.
61. Dahir, A. M. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review / A. M. Dahir, S. F. Thomsen // *International journal of dermatology*. – 2018. – Vol. 57. – № 10. – P. 1157-1164.
62. Dambrin, C. Pharmacodynamics of immunosuppressive drugs / C. Dambrin, J. Klupp, R. E. Morris // *Current opinion in immunology*. – 2000. – Vol. 12. – № 5. – P. 557-562.

63. Dell'Anna, M. L. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo / M. L. Dell'Anna, M. Picardo // *Pigment cell research*. – 2006. – Vol. 19. – № 5. – P. 406-411.
64. Determination of trace  $\alpha$ -fetoprotein variant by affinity adsorption solid substrate-room temperature phosphorimetry and its application to the forecast of human diseases / J. M. Liu, Z. B. Liu, Q. M. Lu [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 2007. – Vol. 598. – № 2. – P. 205-213.
65. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study / N. Van Geel, S. De Lille, S. Vandenhoute [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. – 2011. – Vol. 25. – № 6. – P. 673-678.
66. Distinct subcellular location of the  $\text{Ca}^{2+}$ -binding protein S100A1 differentially modulates  $\text{Ca}^{2+}$ -cycling in ventricular rat cardiomyocytes / P. Most, M. Boerries, C. Eicher [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 2005. – Vol. 118. – № 2. – P. 421-431.
67. Donato, R. RAGE: A Single Receptor for Several Ligands and Different Cellular Responses: The Case of Certain S100 Proteins / R. Donato // *Current Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 7. – № 8. – P. 711-724.
68. Donato, R. S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Vol. 33 / R. Donato. – *Int J Biochem Cell Biol*, 2001.
69. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis / R. Li, M. Qiao, X. Wang [et al.] // *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. – 2017. – Vol. 33. – № 1. – P. 22-31.
70. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas / V. Vachiramon, C. Chaiyabutr, P. Rattanaumpawan, S. Kanokrungrueng // *Lasers in surgery and medicine*. – 2016. – Vol. 48. – № 2. – P. 197-202.
71. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study / M. Dawid, M. Veensalu, M. Grassberger, K. Wolff // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* =

Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. – 2006. – Vol. 4. – № 11. – P. 942-946.

72. Elevated circulating soluble interleukin-2 receptor in patients with non-segmental vitiligo in North American / Y. L. Shi, K. Li, I. Hamzavi [et al.] // Journal of dermatological science. – 2013. – Vol. 71. – № 3. – P. 212-214.

73. Elion, G. B. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine / G. B. Elion // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1993. – Vol. 685. – № 1. – P. 401-407.

74. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique) / A. M. Boisseau-Garsaud, P. Garsaud, D. Calès-Quist [et al.] // International journal of dermatology. – 2000. – Vol. 39. – № 1. – P. 18-20.

75. Fan, K. C. Vitiligo and thyroid disease: a systematic review and meta-analysis / K. C. Fan, T. H. Yang, Y. C. Huang // European journal of dermatology : EJD. – 2018. – Vol. 28. – № 6. – P. 750-763.

76. Follicular vitiligo: A report of 8 cases / E. Y. Gan, M. Cario-André, C. Pain [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – Vol. 74. – № 6. – P. 1178-1184.

77. Frisoli, M. L. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment / M. L. Frisoli, K. Essien, J. E. Harris // Annual review of immunology. – 2020. – Vol. 38. – P. 621-648.

78. Functions of S100 Proteins / R. Donato, B. R. Cannon, G. Sorci [et al.] // Current Molecular Medicine. – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 24-57.

79. Gaffen, S. L. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications / S. L. Gaffen, K. D. Liu // Cytokine. – 2004. – Vol. 28. – № 3. – P. 109-123.

80. Garza-Mayers, A. C. Low-dose Methotrexate for Vitiligo. / A. C. Garza-Mayers, D. Kroshinsky // Journal of Drugs in Dermatology : JDD. – 2017. – Vol. 16. – № 7. – P. 705-706.

81. Gholijani, N. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease / N. Gholijani, M. R. Yazdani, L. Dastgheib // Archives of Dermatological Research. – 2020. – Vol. 312. – № 2. – P. 123-131.

82. Giri, P. S. Decreased suppression of CD8+ and CD4+ T cells by peripheral regulatory T cells in generalized vitiligo due to reduced NFATC1 and FOXP3 proteins / P. S. Giri, M. Dwivedi, R. Begum // *Experimental dermatology*. – 2020. – Vol. 29. – № 8. – P. 759-775.
83. Giri, P. S. Role of NFATS and Foxp3 in Regulatory T Cells based Pathogenesis and Possible Therapeutics of Generalized Vitiligo an in vitro approach / P. S. Giri // *University*. – 2018.
84. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus / A. Taieb, A. Alomar, M. Böhm [et al.]// *The British journal of dermatology*. – 2013. – Vol. 168. – № 1. – P. 5-19.
85. Hann, S. K. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients / S. K. Hann, H. J. Lee // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1996. – Vol. 35. – № 5 Pt 1. – P. 671-674.
86. Harris, J. E. Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo / J. E. Harris // *Immunological Reviews*. – 2016. – Vol. 269. – № 1. – P. 11-25.
87. Harris, J. E. IFN- $\gamma$  in Vitiligo, Is It the Fuel or the Fire? / J. E. Harris // *Acta dermato-venereologica*. – 2015. – Vol. 95. – № 6. – P. 643-644.
88. Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis / C. Jacquemin, J. Rambert, S. Guillet [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 177. – № 5. – P. 1367-1375.
89. HLA Alleles and Amino-Acid Signatures of the Peptide-Binding Pockets of HLA Molecules in Vitiligo / A. Singh, P. Sharma, H. K. Kar [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132. – № 1. – P. 124-134.
90. Home-based narrowband UVB, topical corticosteroid or combination for children and adults with vitiligo: HI-Light Vitiligo three-arm RCT / J. M. Batchelor, K. S. Thomas, P. Akram [et al.] // *Health technology assessment (Winchester, England)*. – 2020. – Vol. 24. – № 64. – P. 1-164.

91. Honda, Y. Relationship between levels of soluble interleukin-2 receptors and the types and activity of vitiligo / Y. Honda, Y. Okubo, M. Koga // *The Journal of dermatology*. – 1997. – Vol. 24. – № 9. – P. 561-563.
92. Hu, X. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-gamma: implications for immune responses and autoimmune diseases / X. Hu, L. B. Ivashkiv // *Immunity*. – 2009. – Vol. 31. – № 4. – P. 539-550.
93. Huff, S. B. Repigmentation of Tenacious Vitiligo on Apremilast / S. B. Huff, L. D. Gottwald // *Case reports in dermatological medicine*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-3.
94. Immunopathogenesis of vitiligo / M. Sandoval-Cruz, M. García-Carrasco, R. Sánchez-Porras [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2011. – Vol. 10. – № 12. – P. 762-765.
95. Immunophenotypic Analysis Reveals Differences in Circulating Immune Cells in the Peripheral Blood of Patients with Segmental and Nonsegmental Vitiligo / M. Willemsen, N. F. Post, N. O. P. van Uden [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2022. – Vol. 142. – № 3 Pt B. – P. 876-883.e3.
96. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo / A. Wańkiewicz-Kalińska, R. M. J. G. J. Van den Wijngaard, B. J. Tigges [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2003. – Vol. 83. – № 5. – P. 683-695.
97. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P. J. Hertzog, T. Ravasi, D. A. Hume // *Journal of leukocyte biology*. – 2004. – Vol. 75. – № 2. – P. 163-189.
98. Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo / L. Yang, Y. Wei, Y. Sun [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. – 2015. – Vol. 95. – № 6. – P. 664-670.
99. Interferon- $\gamma$  Induces Senescence in Normal Human Melanocytes / S. Wang, M. Zhou, F. Lin [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. e93232.
100. Interleukins 1alpha and 1beta secreted by some melanoma cell lines strongly reduce expression of MITF-M and melanocyte differentiation antigens / O.

- Kholmanskikh, N. Van Baren, F. Brasseur [et al.] // *International journal of cancer*. – 2010. – Vol. 127. – № 7. – P. 1625-1636.
101. Interventions for vitiligo / M. E. Whitton, M. Pinart, J. Batchelor [et al.]. – Text : electronic // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 2015. – № 2.
102. Karagün, E. Levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-37 cytokines in patients with active vitiligo / E. Karagün, S. Baysak // *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. – 2020. – Vol. 23. – № 5. – P. 1487-1492.
103. Keratinocyte-Derived Chemokines Orchestrate T-Cell Positioning in the Epidermis during Vitiligo and May Serve as Biomarkers of Disease / J. M. Richmond, D. S. Bangari, K. I. Essien [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2017. – Vol. 137. – № 2. – P. 350-358.
104. Koga, M. Clinical features and course of type A and type B vitiligo / M. Koga, T. Tango // *The British journal of dermatology*. – 1988. – Vol. 118. – № 2. – P. 223-228.
105. Komori, A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis / A. Komori // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 58.
106. Krüger, C. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults / C. Krüger, K. U. Schallreuter // *International journal of dermatology*. – 2012. – Vol. 51. – № 10. – P. 1206-1212.
107. Liao, W. IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation / W. Liao, J. X. Lin, W. J. Leonard // *Current opinion in immunology*. – 2011. – Vol. 23. – № 5. – P. 598-604.
108. Madarkar, M. Comparative study of safety and efficacy of oral betamethasone pulse therapy and azathioprine in vitiligo / M. Madarkar, B. S. Ankad, R. Manjula // *Clinical Dermatology Review*. – 2023. – Vol. 3. – № 2. – P. 121.
109. Majid, I. Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: A case series / I. Majid, S. Imran, S. Batool // *Dermatologic therapy*. – 2019. – Vol. 32. – № 4.
110. Meyer, V. Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases / V. Meyer, S. Beisert // *Dermatologic clinics*. – 2011. – Vol. 29. – № 4. – P. 545-554.

111. Michels, A. W. Autoimmune polyglandular syndromes / A. W. Michels, P. A. Gottlieb // *Nature reviews. Endocrinology*. – 2010. – Vol. 6. – № 5. – P. 270-277.
112. Mofty, A. M. El. Vitiligo. A symptom complex / A. M. El Mofty, M. El Mofty // *International journal of dermatology*. – 1980. – Vol. 19. – № 5. – P. 237-244.
113. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo / J. A. Mosenson, A. Zloza, J. D. Nieland [et al.] // *Science translational medicine*. – 2013. – Vol. 5. – № 174.
114. Nageswaramma, S. Efficacy of methotrexate in vitiligo/ S. Nageswaramma, T. Vani, N. Indira // *IOSR J Dental Med Sci*. – 2018. – T. 17. – №. 5. – C. 16-9.
115. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies / M. El Mofty, W. Mostafa, S. Esmat [et al.] // *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. – 2006. – Vol. 22. – № 1. – P. 6-11.
116. Nath, S. K. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. / S. K. Nath, P. P. Majumder, J. J. Nordlund // *American Journal of Human Genetics*. – 1994. – Vol. 55. – № 5. – P. 981.
117. NB-UVB and azathioprine combined therapy for patients with non-segmental vitiligo / O. Y. Olisova, K. A. Vovdenko, L. N. Kayumova [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2024. – Vol. 33. – № 2.
118. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo / M. Rodrigues, K. Ezzedine, I. Hamzavi [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 77. – № 1. – P. 1-13.
119. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1 $\beta$  processing via the NLRP1 inflammasome / C. B. Levandowski, C. M. Mailloux, T. M. Ferrara [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2013. – Vol. 110. – № 8. – P. 2952-2956.
120. O'Shea, J. J. Cytokines and autoimmunity / J. J. O'Shea, A. Ma, P. Lipsky // *Nature reviews. Immunology*. – 2002. – Vol. 2. – № 1. – P. 37-45.
121. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients / G. Ghanem, B. Loir, R. Morandini [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. 94. – № 4. – P. 586-590.

122. Oral mycophenolate mofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study / A. Bishnoi, K. Vinay, M. S. Kumaran, D. Parsad // Archives of dermatological research. – 2021. – Vol. 313. – № 5. – P. 357-365.
123. Passeron, T. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? / T. Passeron, J. P. Ortonne // The Journal of investigative dermatology. – 2012. – Vol. 132. – № 11. – P. 2502-2504.
124. Patel, A. A. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future / A. A. Patel, R. A. Swerlick, C. O. McCall // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2006. – Vol. 55. – № 3. – P. 369-389.
125. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis / J. M. Bae, H. M. Jung, B. Y. Hong [et al.] // JAMA dermatology. – 2017. – Vol. 153. – № 7. – P. 666-674.
126. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases / P. Amerio, D. Di Rollo, A. Carbone [et al.] // European journal of dermatology : EJD. – 2010. – Vol. 20. – № 3. – P. 354-358.
127. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo / K. Ezzedine, A. Diallo, C. Léauté-Labrèze [et al.] // The British journal of dermatology. – 2012. – Vol. 167. – № 3. – P. 490-495.
128. Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities / X. Wang, J. Du, T. Wang [et al.] // Acta dermato-venereologica. – 2013. – Vol. 93. – № 1. – P. 62-65.
129. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea / H. Lee, M. H. Lee, D. Y. Lee [et al.] // Yonsei medical journal. – 2015. – Vol. 56. – № 3. – P. 719-725.
130. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark / H. J, B. H, S. M, T. K // Archives of dermatology. – 1977. – Vol. 113. – № 1. – P. 47-52.

131. Psychological reaction to chronic skin disorders: a study of patients with vitiligo / J. Porter, A. H. Beuf, J. J. Nordlund, A. B. Lerner // *General hospital psychiatry*. – 1979. – Vol. 1. – № 1. – P. 73-77.
132. Radmanesh, M. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients / M. Radmanesh, K. Saedi // *The Journal of dermatological treatment*. – 2006. – Vol. 17. – № 3. – P. 151-153.
133. Ramos-Rodríguez, C. ‘Eruptive Lentiginosis’ in a Patient With Vitiligo and Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine / C. Ramos-Rodríguez, C. Murillo-Lázaro, C. Mendoza-Chaparro // *The American Journal of dermatopathology*. – 2016. – Vol. 38. – № 2. – P. 135-137.
134. Rashighi, M. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments / M. Rashighi, J. E. Harris // *Dermatologic clinics*. – 2017. – Vol. 35. – № 2. – P. 257.
135. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory / I. C. Le Poole, P. K. Das, R. M. J. G. J. van den Wijngaard [et al.] // *Experimental dermatology*. – 1993. – Vol. 2. – № 4. – P. 145-153.
136. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference / K. Ezzedine, H. W. Lim, T. Suzuki [et al.] // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2012. – Vol. 25. – № 3. – P. E1-E13.
137. Revisiting the History and Importance of Phototherapy in Dermatology / M. Brodsky, M. Abrouk, P. Lee, K. M. Kelly // *JAMA dermatology*. – 2017. – Vol. 153. – № 5. – P. 435.
138. Richmond, J. M. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within / J. M. Richmond, M. L. Frisoli, J. E. Harris // *Current opinion in immunology*. – 2013. – Vol. 25. – № 6. – P. 676-682.
139. Riding, R. L. The Role of Memory CD8+ T Cells in Vitiligo / R. L. Riding, J. E. Harris // *The Journal of Immunology*. – 2019. – Vol. 203. – № 1. – P. 11-19.
140. Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New Treatments / P. Custurone, L. Di Bartolomeo, N. Irrera [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 21.

141. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo / M. Böhm, J. A. Schunter, K. Fritz [et al.] // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. – 2022. – Vol. 20. – № 3. – P. 365-378.
142. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. Vol. 8 / C. Xia, Z. Braunstein, A. C. Toomey [et al.]. – Frontiers Media S.A., 2018.
143. S100A1: A regulator of myocardial contractility / P. Most, J. Bernotat, P. Ehlermann [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. – Vol. 98. – № 24. – P. 13889-13894.
144. S100B and S100A6 differentially modulate cell survival by interacting with distinct RAGE (receptor for advanced glycation end products) immunoglobulin domains / E. Leclerc, G. Fritz, M. Weibel [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 282. – № 43. – P. 31317-31331.
145. S100B as a potential biomarker for the detection of cytotoxicity of melanocytes / K. A. Cheong, M. Noh, C. H. Kim, A. Y. Lee // Experimental Dermatology. – 2014. – Vol. 23. – № 3. – P. 165-171.
146. S100B in brain damage and neurodegeneration. Vol. 60 / M. Rothermundt, M. Peters, J. H. M. Prehn, V. Arolt. – Microsc Res Tech, 2003.
147. S100B Is a Potential Disease Activity Marker in Nonsegmental Vitiligo / R. Speeckaert, S. Voet, E. Hoste, N. van Geel // Journal of Investigative Dermatology. – 2017. – Vol. 137. – № 7. – P. 1445-1453.
148. S100B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. Vol. 2010 / R. Donato, G. Sorci, R. Bianchi [et al.]. – Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2010.
149. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. Vol. 1793 / R. Donato, G. Sorci, F. Riuzzi [et al.]. – Biochim Biophys Acta, 2009.
150. Sehgal, V. N. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features / V. N. Sehgal, G. Srivastava // Indian journal of dermatology, venereology and leprology. – 2007. – Vol. 73. – № 3. – P. 149-156.
151. Seneschal J, Morice-Picard F, T. A. Vitiligo, associated disorders and comorbidities (autoimmune-inflammatory disorders, immunodeficiencies, rare

monogenic diseases) / T. A. Seneschal J, Morice-Picard F; ed. Springer-Verlag. – 2nd. – Berlin, 2019. – 125-39 p.

152. Sensitivity of serum S100B protein as a disease activity marker in Egyptian patients with vitiligo (case-control study) / F. H. Shabaka, L. A. Rashed, M. Said, L. Ibrahim // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2020.

153. Serum level of S100B in vitiligo patients: Is it a marker of disease activity? / A. Y. Badran, A. S. Gomaa, R. I. El-Mahdy [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. e67-e72.

154. Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy / B. Weide, S. Richter, P. Büttner [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 11.

155. Silverberg, N. B. Update on childhood vitiligo / N. B. Silverberg // *Current opinion in pediatrics*. – 2010. – Vol. 22. – № 4. – P. 445-452.

156. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo / P. Agarwal, M. Rashighi, K. I. Essien [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2015. – Vol. 135. – № 4. – P. 1080-1088.

157. Skin-Depigmenting Agent Monobenzene Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy / J. G. Van Den Boorn, D. I. Picavet, P. F. Van Swieten [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2011. – Vol. 131. – № 6. – P. 1240-1251.

158. Sorci, G. S100B protein in tissue development, repair and regeneration / G. Sorci // *World Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 1.

159. Statins role in vitiligo: A mini-review / H. M. Al-Kuraishy, N. R. Hussian, M. S. Al-Naimi, A. I. Al-Gareeb // *Turkish Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 1.

160. Structure of the Ca<sup>2+</sup>/S100B/NDR Kinase Peptide Complex: Insights into S100 Target Specificity and Activation of the Kinase / S. Bhattacharya, E. Large, C. W. Heizmann [et al.] // *Biochemistry*. – 2003. – Vol. 42. – № 49. – P. 14416-14426.

161. Subtoxic levels hydrogen peroxide-induced expression of interleukin-6 by epidermal melanocytes / L. Yao, D. N. Hu, M. Chen, S. S. Li // *Archives of dermatological research*. – 2012. – Vol. 304. – № 10. – P. 831-838.
162. Taïeb, A. Epidemiology, definitions and classification / A. Taïeb, M. Picardo // *Vitiligo*. – 2010. – P. 13-24.
163. Targeting Innate Immunity to Combat Cutaneous Stress: The Vitiligo Perspective / K. Boniface, T. Passeron, J. Seneschal, M. K. Tulic // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12.
164. The fate of melanocyte: Mechanisms of cell death in vitiligo / X. Wu, Y. Yang, L. Xiang, C. Zhang // *Pigment cell & melanoma research*. – 2021. – Vol. 34. – № 2. – P. 256-267.
165. Thelin, E. P. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. Vol. 159 / E. P. Thelin, D. W. Nelson, B. M. Bellander. – Springer-Verlag Wien, 2017.
166. Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin / R. Yu, R. Broady, Y. Huang [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – № 12.
167. Tumor Necrosis Factor-alpha affects melanocyte survival and melanin synthesis via multiple pathways in vitiligo / M. Singh, M. S. Mansuri, A. Kadam [et al.] // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 140.
168. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo / A. Bertolotti, K. Boniface, B. Vergier [et al.] // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2014. – Vol. 27. – № 3. – P. 398-407.
169. Update on the pathogenesis of vitiligo / H. Z. Marchioro, C. C. Silva de Castro, V. M. Fava [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2022. – Vol. 97. – № 4. – P. 478-490.
170. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review) / D. E. Kubelis-López, N. A. Zapata-Salazar, S. L. Said-Fernández [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 797.

171. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update / A. Singh, R. Mahajan, S. Kedia [et al.] // *Intestinal Research*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 11.
172. Vitiligo / K. Ezzedine, V. Eleftheriadou, M. Whitton, N. Van Geel // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9988. – P. 74-84.
173. Vitiligo / M. Picardo, M. L. Dell’Anna, K. Ezzedine [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2015. – Vol. 1.
174. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? / K. U. Schallreuter, P. Bahadoran, M. Picardo [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2008. – Vol. 17. – № 2. – P. 139-140.
175. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China / T. Lu, T. Gao, A. Wang [et al.] // *International journal of dermatology*. – 2007. – Vol. 46. – № 1. – P. 47-51.
176. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up / A. Alikhan, L. M. Felsten, M. Daly, V. Petronic-Rosic // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – Vol. 65. – № 3. – P. 473-491.
177. Vitiligo—Thyroid Disease Association: When, in Whom, and Why Should It Be Suspected? A Systematic Review / A. M. Chivu, E. Bălăşescu, L. D. Pandia [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 12.
178. Zimmer, D. B. Analysis of S100A1 Expression During Skeletal Muscle and Neuronal Cell Differentiation / D. B. Zimmer, A. Landar // *Journal of Neurochemistry*. – 1995. – Vol. 64. – № 6. – P. 2727-2736.
179. Zubair, R. Phototherapy for Vitiligo / R. Zubair, I. H. Hamzavi // *Dermatologic clinics*. – 2020. – Vol. 38. – № 1. – P. 55-62.