

Мызина Кристина Александровна

**КОМБИНИРОВАННАЯ ФОТОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО С УЧЕТОМ
КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОЖИ И
ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Олисова Ольга Юрьевна

Официальные оппоненты:

Корсунская Ирина Марковна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией

Круглова Лариса Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Витилиго является хроническим многофакторным заболеванием кожи, проявляющимся депигментированными пятнами различных очертаний и размеров без субъективных ощущений. Образование очагов депигментации, характерные для витилиго, связано с разрушением меланоцитов или снижением их функциональной деятельности. Заболевание встречается повсеместно независимо от расы, пола и возраста. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, число больных витилиго во всем мире составляет более 2% от общей численности населения, а в южных странах и регионах достигает 3-4% [Taieb A. et al., 2010].

Внешний косметический дефект, который привлекает внимание окружающих, способствует развитию у больных выраженных психоэмоциональных отклонений в виде психологической дезадаптации. [Дороженок И.Ю. и соавт., 2009].

Патогенез витилиго достаточно сложен. В литературе накоплен достаточный теоретический и практический материал по вопросам этиопатогенеза данного дерматоза, однако прогресс в понимании причин и механизмов развития заболевания незначителен, а существующие методы терапии далеки от совершенства. По современным данным отечественной и зарубежной литературы витилиго является результатом комплексного воздействия различных факторов, как эндогенных так и экзогенных, оказывающих прямое или опосредованное влияние на меланоциты [Корсунская И.М., 2004; Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б., 2006; Усовецкий И.А. и соавт., 2010; Kossakowska M.M. et al., 2010].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что в основе развития витилиго лежат расстройства иммунной регуляции, обусловленные нарушением продукции цитокинов [Даниелян Э.Е. и соавт., 2007; Прошутинская Д.В., 2006; Шарафутдинова Л.А. и соавт., 2015; Бабешко О.А. и соавт., 2012]. Особая роль иммунных нарушений при витилиго признается практически всеми исследователями, но получаемые ими результаты нередко носят противоречивый характер, поэтому дальнейшее изучение иммунопатогенеза витилиго и поиск новых эффективных методов терапии остаются актуальными и на сегодняшний день.

Результаты изучения причин и механизмов развития витилиго не дают однозначного ответа, в связи, с чем лечение этого заболевания до сих пор является одной из сложнейших проблем. Одним из наиболее эффективных методов лечения витилиго является фототерапия (ПУВА-терапии, узкополосная УФБ-терапия 311 нм) [Дворянкова Е.В. и соавт., 2006; Прошутинская Д.В., 2009; Владимиров В.В., 2007]. Появились единичные работы о лечении витилиго эксимерным лазером с длиной волны 308 нм [Кузьмина Т.С. и соавт., 2005; Олисова О.Ю. с соавт., 2013; Пинсон И.Я. с соавт., 2016; EspositoMetal., 2004]. Особенности влияния средневолнового узкополосного излучения диапазона 304-313 нм на состояние иммунной системы до настоящего времени не выяснены. Предполагается, что данный спектральный диапазон может, опосредовано влиять на продукцию цитокинов в коже [Прошутинская Д.В., 2009]. Однако в литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию механизмов действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных витилиго.

Таким образом, исследование патогенетических механизмов развития витилиго и поиск более эффективных методов терапии для больных витилиго остается одним из актуальных направлений современной дерматологии.

Цель исследования:

Разработать метод комбинированной фототерапии витилиго с использованием УФБ 311 нм и эксимерного лазера 308 нм с учетом морфофункционального состояния кожи и цитокинового статуса.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность и переносимость комбинированной фототерапии с применением узкополосной УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера с длинной волны 308 нм у больных витилиго.
2. Оценить уровень меланина в очагах поражения с помощью аппарата Cutometer МРА 580 (Германия) с насадкой Mexameter МХ 18 у больных витилиго до и после комбинированной фототерапии.
3. Изучить микроциркуляцию в области депигментированных участков кожи у больных витилиго методом лазерной доплеровской флоуметрии в процессе комбинированной фототерапии.

4. Определить динамику показателей цитокинового профиля на фоне применения комбинированной фототерапии узкополосного спектра у больных витилиго.
5. Оценить влияние витилиго на качество жизни пациентов при помощи опросника дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) в процессе комбинированной фототерапии.

Научная новизна

Впервые применена комбинированная фототерапия больных витилиго с использованием узкополосной УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера 308 нм, а также изучена эффективность разработанного метода и его отдаленные результаты.

Впервые исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов у больных витилиго в процессе комбинированной фототерапии и показано ее иммуномодулирующее действие в виде нормализации уровня цитокинов в крови или тенденции к их нормализации.

Впервые при изучении микроциркуляции в области депигментированных участков кожи у больных витилиго методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены расстройства регуляторных процессов в системе микроциркуляции в очагах поражения, как активные (гипертонус артериол), так и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул). Показано, что в процессе комбинированной фототерапии происходит улучшение микроциркуляции за счет снижения показателей активных и пассивных компонентов.

Практическая значимость

На основании клинических и лабораторных исследований разработан и внедрен в практическое здравоохранение новый метод комбинированной фототерапии с применением узкополосного спектра 311 нм и эксимерного лазера 308 нм, который позволил получить клиническую ремиссию у 70% больных и значительно улучшить качество жизни больных витилиго.

Проведенное исследование показало преимущество комбинированной фототерапии перед другими методами фототерапии, позволяющее сократить количество процедур и, соответственно, значительно уменьшить суммарную дозу УФ-лучей и, таким образом, избежать развитие отдаленных побочных эффектов, что также определяет и безопасность разработанного метода.

Положения, выносимые на защиту

Разработанный комбинированный метод фототерапии, основанный на применении УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера с длиной волны 308 нм для лечения витилиго, является эффективным, о чем свидетельствует повышение уровня меланина в 2-2,5 раза в очагах репигментации.

В депигментированных участках кожи у больных витилиго наблюдаются активные (гипертонус артериол) и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул). Комбинированная фототерапия улучшает микроциркуляцию за счет снижения показателей активных и пассивных компонентов.

Комбинированная фототерапия с применением УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера с длиной волны 308 нм обладает системным иммуномодулирующим действием, приводящим к нормализации уровня сывороточных цитокинов.

Витилиго оказывает очень сильное негативное влияние на качество жизни больных, которое значительно улучшается в процессе комбинированной фототерапии.

Внедрение результатов исследования

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую, практическую и педагогическую деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Апробация

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- V Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», Москва, 14-16 октября 2015г.;
- Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова, Москва, ноябрь 2015 г.;

-XXXIII научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: От дерматологии А.И.Поспелова до наших дней – 170 лет», Москва, январь 2016 г.;

-XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, Москва, 14-17 июня 2016г.;

Апробация работы состоялась на научной конференции кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 26 сентября 2017 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 (в том числе 1 обзорная) в изданиях, утвержденных перечнем ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 170 источников, в том числе 36 отечественных и 134 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 6 рисунками и 12 фотографиями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10 – кожные и венерические болезни (кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии) и 3 и 4 пунктам формулы специальности.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 60 человек старше 18 лет с различными формами витилиго, среди них 36 женщин и 24 мужчин. Средний возраст пациентов составил 29 ± 10 лет, у мужчин $32,5 \pm 5$ лет и у женщин $26,5 \pm 12$ лет. (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	Пол		Всего пациентов
	Мужчины	Женщины	
18 – 25	7	11	18 / 30%
26 – 40	9	14	23/ 38.3%
41-50	4	6	10/ 16.7%
51-60	3	3	6/ 10%
Старше 60	1	2	3/ 5%
Итого	24 / 40%	36 / 60%	60/ 100%

Дебют заболевания наиболее часто отмечался в возрасте до 27 лет – у 47 пациентов (78,3%), а средний возраст, в котором пациенты отметили начало заболевания, составил 20 ± 12 лет. Давность заболевания в исследуемой группе больных колебалась от 5 месяцев до 20 лет, средняя продолжительность заболевания составила $9,4 \pm 5$ лет.

На рисунке 1 представлено распределение больных по клиническим формам заболевания в соответствии с локализационной классификацией витилиго (D.Mosher et al, 1979). Из общего числа больных у 29 (48,4%) отмечалась вульгарная форма витилиго, проявляющаяся в виде множественных, симметрично расположенных пятен на коже туловища, конечностей и лица, при этом площадь поражения составляла от 3 до 75% всего кожного покрова. Акрофациальная форма (с поражением кистей, стоп, лица в периорбитальной и периоральной областях) наблюдалась у 11 (18,3%). Фокальная (одно или несколько пятен, расположенных в одной области) – у 9 (15%). С сегментарной формой витилиго было 8 (13,3%) пациентов. Депигментированные участки неправильных очертаний локализовались на коже груди или бедра, в подмышечной области или на лице (шея, подбородок); площадь поражения составляла 1-2 % кожного покрова. Сочетание витилиго и невуса Сеттона (депигментация вокруг родимого пятна) выявлено у 2 пациентов (3,3%) с вульгарной формой заболевания. У одного пациента (1.7%) с вульгарной формой нами было диагностировано универсальное витилиго с площадью депигментации около 80%.

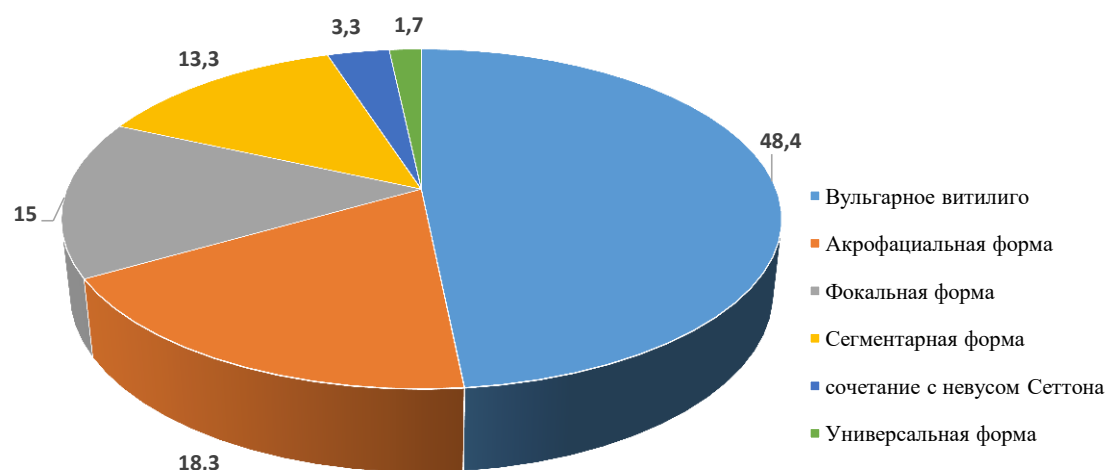


Рисунок 1. Распределение больных по клиническим формам витилиго (в %).

Критерии включения в исследование: больные с диагнозом витилиго; возраст от 18 до 65 лет; подписание информированного согласия; неиспользование пациентом других методов лечения витилиго, в том числе самолечение, за исключением предложенных врачом.

Критерии не включения: указания в анамнезе на фототоксические реакции и повышенную фоточувствительность; наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов в стадии обострения; онкологические заболевания; эпилепсия; клаустрофобия; беременность и период лактации.

Цитокиновый профиль по уровню про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- альфа) в сыворотке крови больных витилиго изучали с помощью иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител до и после фототерапии.

Для количественной оценки содержания меланина и эритемы, (возникающей в процессе фототерапии) в пораженных участках кожи использовался не инвазивный метод диагностики – мексаметрия, которую проводили на аппарате CUTOMETER MPA 580 SK electronic (Германия) с насадкой MEXAMETER MX 18.

Исследование микроциркуляции в очагах витилиго проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Москва, Россия), с программой для автоматизированной обработки полученных данных.

Для оценки влияния витилиго на качество жизни пациента нами проводилось анкетирование больных с определением дерматологического индекса качества жизни

(ДИКЖ), разработанного в Великобритании в 1994 году А.У. Finlay и G.K. Khani руссифицированным профессором Н.Г. Кочергиным в 2001 году.

Анкетирование проводили у всех пациентов до и после лечения.

Данная анкета состоит из 10 вопросов, которые показывают связь с различными аспектами жизни больного: профессиональные, бытовые, сексуальные, социальные, личностные. Целью этой анкеты является определение степени влияния кожного заболевания на образ жизни больного.

Методы лечения

Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ой группе (n=30) пациентам проводилась комбинированная фототерапия узкополосная УФВ-терапия 311 нм и терапия эксимерным лазером с длиной 308 нм; во 2-ой группе (группе сравнения) (n=30) пациенты получали узкополосную фототерапию 311 нм.

Фототерапия УФВ-лучами 311 нм проводилась 4 раза в неделю. Лечение начинали без определения минимальной эритемной дозы. Начальная доза составляла 0,05-0,1 Дж/см² с последующим увеличением, при отсутствии эритемы на 0,1 Дж/см² в зависимости от реакции кожи на ультрафиолет. Для фототерапии использовали кабину для общего облучения («Waldmann UV7001K», Германия), оснащенную люминисцентными лампами, работающими в длинно- и средневолновом диапазоне. Конструкция кабины обеспечивает равномерно распределение УФ- лучей (УФА, УФВ, УФА+УФВ, УФВ-311нм) по всей поверхности тела.

Для лечения больных витилиго с помощью УФ лазерным излучением с длиной волны 308 нм применяли эксимерную лазерную установку «XTRAC» США- газовый ионный лазер, который использует хлорид ксенона и производит длину волны 308нм узкополосной УФ-энергии. Установка оснащена удобной насадкой, формирующей световое пятно площадью 3,2 см². Лазер генерирует высокоинтенсивное излучение 2-3 мДж/см² (размер излучающей головки 2,3х2,3мм). Частота следования импульсов до 200Гц, длительность импульсов 30нс. По методике облучения 2 раза в неделю. Лечение начинали после определения минимальной фотоэритемной дозы (МЭД) на коже вне очагов поражения. В зависимости от типа кожи для достижения терапевтического эффекта мы брали дозы с разной плотностью мощности; в основном это были низкие (0,5 1 МЭД) и средние (2,3-4 МЭД) дозы. В последующие процедуры для подбора дозы мы ориентировались только на эритему: если после процедуры появлялось покраснение

в очагах поражения, то дозу оставляли прежней. Если реакция на облучение отсутствовала, то дозу увеличивали на $\frac{1}{2}$ или 1 МЭД, но не более чем в 2 раза. Так, при расположении депигментированных очагов на лице начальная доза составляла 0,03-0,05 Дж/см², на туловище, верхних и нижних конечностях 0,07-0,15 Дж/см², на дистальных отделах конечностей и в области крупных суставов (кисти, стопы, колени, локти)- 0,15-0,2 Дж/см². Увеличение разовой дозы зависело от динамики кожного процесса и переносимости лечения и повышалось на 0,025-0,1 Дж/см².

Эффективность терапии оценивали после окончания курса лечения по динамике площади поражения с вычислением процента репигментации. За улучшение принимали репигментацию кожи на площади, составляющей не менее 25-50% от первоначальной площади поражения, за значительное улучшение 51-95% и полное клиническое улучшение при достижении репигментации 96-100% площади очагов. Отсутствие эффекта констатировали при восстановлении пигментации на площади, занимавшей менее 15% от исходной площади поражения. Также оценивали отдаленные результаты лечения, основываясь на стойкости, образовавшейся в процессе фототерапии пигментации и отсутствии прогрессирования процесса.

Для статистической обработки данных использовались стандартные методы описательной и вариационной статистики, с использованием простого и множественного линейного регрессионного анализа. Значения рассчитывались и представлялись в виде $M \pm m_M$, $M \pm \sigma$, $P \pm m_P$ и $r \pm m_R$, где M - среднее арифметическое, P – относительные величины, выраженные в процентах (%), r – коэффициент корреляции, m (σ) – ошибка репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). При сравнении двух выборок друг с другом использовали непараметрический тест Вилкоксона. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате лечения в первой (основной) группе количество процедур эксимерного лазера на курс составило от 16 до 48 (в среднем 32). Максимальная доза варьировала от 1,5 Дж/см² до 2,4 Дж/см² (среднее 1,95 Дж/см²), курсовая доза - от 2,2 до 32 Дж/см² (17,1 Дж/см² в среднем), длительность фототерапии – от 8 до 24 недель.

Курс УФБ-терапии 311 нм составил от 24 до 82 (в среднем 57), при этом максимальная доза облучения варьировала от 1,3 Дж/см² до 3,7 Дж/см² (среднее значение 2,5 Дж/см²)

и курсовая доза составляла от 26,8 до 80,2 Дж/см² (в среднем 53,5 Дж/см²) с длительностью фототерапии от 12 до 20 недель (табл. 3).

Таблица 2 – Параметры облучения узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм и эксимерным ультрафиолетовым лазером 308 нм

	УФБ-терапия 311 нм	Эксимерный лазер 308 нм
Количество процедур	52 [32; 82]	32 [16; 48]
Длительность лечения (недели)	14 [12; 20]	14 [8; 24]
Максимальная доза облучения	2,5 [1,3; 3,7] Дж/см ²	1,95 [1,5 ; 2,4] Дж/см ²
Курсовая доза облучения	53,5[26,8;80,2]Дж/см ²	17,1 [2,2; 32] Дж/см ²

В результате комбинированной фототерапии клиническое излечение (репигментация более 96%) наблюдалось у 21 (70%), значительное улучшение (репигментация 51-95%) у 5 (16,7%), улучшение – у 4 (13,3%).

Репигментация очагов поражения в различных участках тела была неодинаковой. Следует отметить, что наилучшие результаты лечения наблюдались у пациентов с вульгарной и фокальной формами витилиго, при локализации очага на лице, шее, в подмышечных впадинах и на туловище у пациентов с более смуглой кожей (фототип III по Владимирову). Кроме того, лучше реагируют на лечение свежие очаги или возникшие не более чем 2-3 года тому назад.

Во второй группе (контроля) всего на курс лечения больные получили от 48 до 80 процедур (в среднем 64). Максимальная доза облучения варьировала от 2,6 до 5,8 Дж/см² (среднее значение 4,4 Дж/см²); курсовая доза составила от 40 до 116,5 Дж/см² (в среднем 78,2 Дж/см²).

В результате лечения у больных в данной группе клиническое излечение достигало у 9 (30%) больных, значительное улучшение у 10 (33,3%), улучшение у 11 (36,7%) больных. Ни в одном из наблюдений не отмечалось ухудшение кожного процесса. Переносимость фототерапии УФБ-лучами 311 нм в комбинации с эксимерным лазером 308 нм и в виде монотерапии была хорошей у пациентов обеих групп. Побочные

эффекты от действия ультрафиолетовых лучей сводились к проявлению фотодерматита в основном у пациентов, получавших терапию с помощью эксимерного лазера. Явления фотодерматита развилась в первой группе 5 (16,7%) и второй 2 (6,7%) больных и проявлялись в виде стойкой эритемы очагов поражения. Ни у одного больного при появлении фотодерматита не отмечались пузыри. Лечение во время явлений фотодерматита приостанавливалось на несколько дней до полного его разрешения, назначались антигистаминные препараты и противовоспалительные мази.

До начала лечения мексаметрию проводили с целью оценки исходной концентрации меланина и эритемы в очагах витилиго. Концентрация меланина в очагах витилиго колебалась от 0 до 160 единиц в зависимости от фототипа кожи, длительности заболевания, локализации высыпаний. Как показали результаты мексаметрии, значения меланина в очагах витилиго варьировали в зависимости от локализации высыпаний (табл. 3).

Таблица 3 – Показатели уровня меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до начала лечения

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	103 $\pm$ 15 единиц	217 $\pm$ 35 единиц
Грудь, живот, спина	97,5 $\pm$ 23 единиц	209 $\pm$ 28 единиц
Подмышечные области, верхние и нижние конечности	117 $\pm$ 19 единиц	183 $\pm$ 47 единиц
Запястья, кисти, стопы	41 $\pm$ 21 единиц	137 $\pm$ 32 единиц

Концентрация меланина в очагах витилиго на коже лица, шеи, груди, спины, подмышечных областей, живота, бедер варьировала от 57 до 136 ед., т.е. составляла 45-70% от содержания меланина здоровой кожи в этих же областях. На коже тыла стоп, кистей, коленных и локтевых суставов зарегистрированы низкие значения меланина- от 5 до 57 ед., что соответствовало 3- 42% от содержания меланина здоровой кожи этих же локализаций. В среднем показатели меланина в очагах витилиго и на видимо

неизменной коже до начала лечения составили $81,32 \pm 28$ и $184,3 \pm 35$ ед. соответственно, уровень эритемы депигментированных очагов $264,2 \pm 26,5$ ед., здоровой кожи $252,7 \pm 22,8$ ед.

В процессе комбинированной фототерапии УФБ-лучами 311нм и 308 нм с использованием эксимерного лазера многократно проводились измерения уровней меланина и эритемы, как до процедуры облучения, так и после. Показатели эритемы в очагах витилиго на фоне терапии возрастали до $325,2 \pm 56,7$ усл. Ед., что на 55% превышало значение эритемы нормальной кожи и депигментированных очагов до начала терапии. В свежих очагах репигментации концентрация меланина составляла $166,34 \pm 49,23$, достигая содержания меланина, в видимо неизменной коже. Напротив, возрастанию показателей меланина уровень эритемы в очагах витилиго снижался до $248,7 \pm 47,2$ усл. Ед., и в дальнейшем сохранялся примерно на одном уровне по сравнению с показателями меланина, которые продолжали возрастать. Общее значение меланина после курса терапии составило $224,51 \pm 42,08$, эритемы - $289,3 \pm 34,7$ (рис. 2).

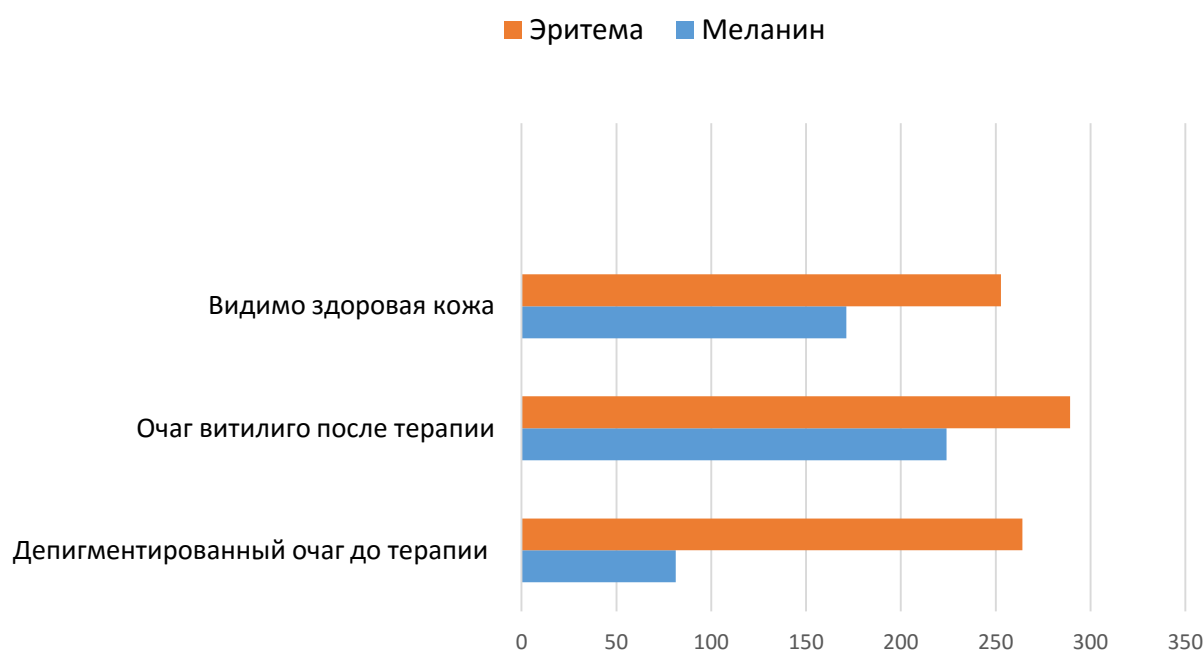


Рисунок 2 Динамика показателей мексаметрии до и после комбинированной терапии

После окончания курса терапии результаты мексаметрии оценивались через 1 и 3 месяца. В очагах витилиго после окончания комбинированной терапии уровень меланина сохранялся на прежнем уровне при регистрации через 1 и 3 месяца. В значениях эритемы наблюдалась следующая динамика: через 1 месяц - $278,12 \pm 29,6$, через 3 месяца - $273 \pm 32,5$.

Таким образом, при неинвазивном обследовании больных с различной локализацией витилиго после применения комбинированной фототерапии УФБ-лучами 311 нм и эксимерным лазером 308 нм с использованием мексаметрии установлено повышение уровня меланина в 2-2,5 раза, что клинически выражалось в репигментации очагов поражения.

Исследование микроциркуляции кожи у больных витилиго

Больным витилиго до и после лечения было проведено исследование микроциркуляции в области депигментированных участков кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии до лечения (таблица 4) выявлено расстройство микроциркуляции в депигментированных очагах, которое характеризуется повышением показателя микроциркуляции (ПМ) ЛДФ сигнала перфузии крови, который контролируется активными и пассивными факторами.

Таблица 4 – Результаты исследования показателей ЛДФ - граммы у больных витилиго до лечения

	ПМ	СКО	КВ
Очаги витилиго	13,4 +/- 0,40 перф.ед.*	1,44	9,5%*
Здоровые участки кожи	9,44 +/- 0,3 перф.ед	0,92	7,6%

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) различие показателей относительно исходных.

С целью исследования активных и пассивных механизмов регуляции кровотока до и после проводимого лечения был проведен анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм (табл.5). В ходе которого было отмечено снижение эффективности микроциркуляции за счет увеличения активных вазомоторных факторов, непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции, к которым относятся эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета и тонуса сосудов. Эти факторы контроля модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через мышечный компонент.

Таблица 5 – Результаты исследования амплитудно - частотного спектра ЛДФ - грамм у больных витилиго до лечения

	ALF/СКО	АНФ/СКО	АСФ/СКО	ИЭМ
Очаги витилиго	107,34 +/- 1,12%*	72,1 +/- 0,42%	41,23 +/- 1,45%	1,29 +/- 0,02%*
Здоровые участки кожи	95,1 +/- 0,72%	68,32 +/- 0,85%	39,26 +/- 0,89%	1,07 +/- 0,02%

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) различие показателей относительно исходных

Таким образом, при исследовании амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных в очагах витилиго отмечалось достоверное повышение показателей ALF/СКО и ИЭМ, что свидетельствует о преобладании гипертонуса артериол за счет воздействия миогенного и нейрогенного факторов. Установлено, что у больных витилиго в области депигментированных очагов наблюдаются как активные (гипертонус артериол), так и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул).

В таблице 6 приведены результаты исследования показателей лазерной доплеровской флоуметрии у больных витилиго в результате лечения комбинированной фототерапией витилиго с использованием УФВ 311 нм и эксимерного лазера 308 нм.

Таблица 6 – Результаты исследования показателей лазерной доплеровской флоуметрии у больных витилиго до и после лечения

	Очаги витилиго		Здоровые участки кожи
	До лечения	После лечения	
ПМ	13,4+/-0,40 перф.ед*	10,7+/-0,36 перф.ед.*	9,44+/-0,3 перф.ед
СКО	1,44	1,08	0,92
КВ	9,5%	5,4%	7,6%
ALF/СКО	107,34+/-1,12%*	98,5+/-0,85*	95,1 +/- 0,72%
АНФ/СКО	72,1+/- 0,42%	67,4+/-0,70 %	68,32+/-0,85%
АСФ/СКО	42,23+/- 1,45%	40,20+/- 1,25%	39,26+/-0,89%
ИЭМ	1,29+/- 0,02%*	1,17+/- 0,018%*	1,07+/- 0,02%

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) различие показателей относительно исходных

После проведенной терапии, у всех больных наблюдалась коррекция показателей микроциркуляции за счет снижения показателей активных и пассивных компонентов. Как следует из таблицы, на фоне лечения установлено достоверное снижение ПМ с $13,4 \pm 0,40$ перф.ед. до $10,7 \pm 0,36$ перф.ед ($p < 0,05$), отмечалась нормализация показателей ALF/СКО, АНФ/СКО, ИЭМ.

Результаты исследования цитокинового профиля у больных витилиго на фоне фототерапии

С целью оценки состояния цитокинового профиля в ходе исследования проводилось изучение уровня основных про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкин-2, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа) в сыворотке крови пациентов с витилиго.

Уровни цитокинов в сыворотке крови были измерены у 23 пациентов (11 пациентов с витилиго из первой группы и 12 пациентов из второй).

В контрольную группу были включены 15 здоровых доноров, статистически схожих по полу и возрасту с обследованными пациентами. Результаты иммунологических исследований сравнивали с иммунологическими показателями контрольной группы и со среднепопуляционными параметрами.

Результаты проведенных исследований до начала лечения представлены в (табл. 7)

Таблица 7 – Уровень цитокинов в сыворотке крови больных витилиго (пг/мл)

	I группа (n=12)	II группа (n=11)	Контрольная группа (n=15)
ИЛ-2	$36,4 \pm 1,8^{**}$	$27,8 \pm 2,1^{*}$	$15,4 \pm 2,43$
ИЛ-6	$24,8 \pm 0,8^{**}$	$21,4 \pm 1,2^{*}$	$11,3 \pm 1,7$
ИЛ-8	$53,8 \pm 12,9^{**}$	$41,5 \pm 17,3^{*}$	$28,6 \pm 11,2$
ИЛ-10	$3,4 \pm 1,5^{**}$	$3,9 \pm 1,1^{*}$	$10,82 \pm 3,1$
ФНО-а	$31,7 \pm 4,1^{**}$	$18,3 \pm 1,6^{*}$	$9,06 \pm 1,4$

* - $p < 0,05$ достоверно по сравнению с контролем ** - $p < 0,05$ достоверно по сравнению со II группой

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных витилиго в обеих группах оказалось достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови (группа I) было достоверно выше, чем у больных во второй и контрольной группах. Это свидетельствует о высокой степени пролиферативной активности клеток иммунной системы. Уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с витилиго в I и II исследуемых группах достоверно превышал аналогичные показатели в группе здоровых доноров ($24,8 \pm 0,8$ пг/мл и $21,4 \pm 1,2$ пг/мл, против $11,3 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,05$). Причем, наиболее значимым этот показатель был у пациентов в прогрессирующей стадии витилиго. Считается, что ИЛ-6 может вызывать экспрессию фактора межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на меланоциты, что запускает соединение лейкоцитов и меланоцитов и приводит к иммунологической цитотоксичности (Morelli J.G. et al., 1993). Так же увеличение его уровня приводит к поликлональной активации В-клеток, что увеличивает выработку антител и вызывает повреждение меланоцитов при витилиго. Отмечается достоверное увеличение ИЛ-8, усиливающего деструктивные воспалительные реакции в пораженной коже. У больных витилиго отмечалось статистически значимое увеличение данного показателя в группе I по сравнению с группой II и контрольной группой ($53,8 \pm 12,9$ пг/мл, против $41,5 \pm 17,3$ пг/мл и $28,6 \pm 11,2$, соответственно, $p < 0,05$). Возможно, увеличенное производство ИЛ-8 активными моноцитами пациентов с витилиго притягивает полиморфноядерные нейтрофилы и Т-лимфоциты, способствуя меланоцитарной цитотоксичности.

Мы обнаружили также значительное снижение противовоспалительного цитокина у больных витилиго. У обследованных нами пациентов, среднее значение сывороточной концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови практически здоровых доноров составило $10,82 \pm 3,1$ пг/мл. В обеих группах лиц, страдающих витилиго, уровень ИЛ-10 был значительно ниже нормальных показателей и в среднем составил $3,4 \pm 1,5$ и $3,9 \pm 1,1$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Результаты проведенных иммунологических исследований, проведенных на фоне фототерапии, представлены в таблице 8, свидетельствуют о тенденции в сторону положительных изменений в значениях исследуемых показателей.

Таблица 8 – Динамика показателей цитокинового профиля до и после проведенного лечения

	Группа I (n=11)		Группа II (n=12)		Контрольная группа (n=15)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ИЛ 2	36,4±1,8	26,1±2,1	27,8±2,1*	15,6±1,7	15,4±2,43
ИЛ 6	24,8±0,8	22,6 ±0,5	21,4±1,2	18,3±1,2	11,3±1,7
ИЛ 8	53,8±12,9	39,5±5,7	41,5±17,3	37,4±7,2	28,6±11,2
ИЛ 10	3,4±1,5*	10,1±0,2*	3,9±1,1*	9,5±0,3*	10,82±3,1
ФНОα	31,7±4,1*	12,8±2,1*	18,3±1,6*	10,7±0,6*	9,06±1,4

*- p<0,05 по отношению к контролю

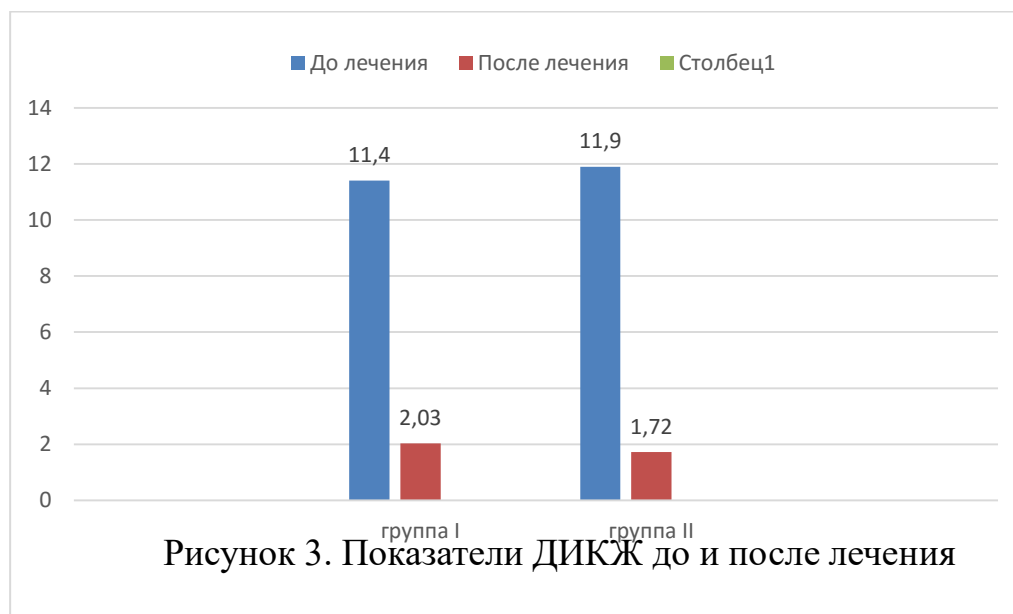
Проведенный сравнительный анализ результатов исследования цитокинового статуса показал, что на фоне различных методов фототерапии у больных различными формами витилиго происходило достоверно значимое снижение по сравнению с исходными уровнем содержания в сыворотке крови ФНО-альфа и положительная, хотя и статистически не достоверная, тенденция к снижению содержания ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови.

Необходимо отметить, что динамика изученных иммунологических показателей, коррелировала с клинической динамикой кожного процесса, и наиболее выражено прослеживалась у пациентов с небольшой давностью (до 5 лет) развития витилиго. Таким образом, на фоне проводимой фототерапии у пациентов с прогрессирующим витилиго приводит к стабилизации заболевания в большинстве случаев и способствует нормализации цитокинового статуса.

Динамика ДИКЖ у больных витилиго в процессе фототерапии

До лечения среднее значение ДИКЖ составляло 11,4±2,07 и 11,9±2,03 баллов в обеих группах, что по оценочной шкале соответствует сильному негативному влиянию заболевания на жизнь пациента. В результате проведенного лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика показателей уровня дерматологического индекса качества жизни. После проведенных методов фототерапии в первой группе среднее

значение индекса снизилось до $2,03 \pm 0,15$ баллов, а во второй до $1,72 \pm 0,27$, что свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациента. При сравнении показателей до и после лечения выявлялись статистически достоверные различия между ними ($11,4 \pm 2,07$ против $2,03 \pm 0,15$ и $11,9 \pm 2,03$ против $1,72 \pm 0,27$, $p < 0,05$). (рис. 3).



При сравнении индекса до и после лечения в обеих группах выявлялось также статистически достоверное различие между этими показателями ($p < 0,05$). В результате лечения УФВ-лучами 311 нм индекс снизился в 9 раз или на 88,5%, при комбинированной фототерапии значение ДИКЖ снизилось в 10 раз или на 91,5%. Таким образом, в результате терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение индекса, т.е. пациенты чувствовали себя более комфортно и уверено.

Таким образом, полученные результаты лечения в виде клинического излечения и значительного улучшения подтверждались положительной динамикой показателей уровней дерматологического индекса качества жизни до и после окончания фототерапии у всех больных.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная фототерапия (узкополосная фототерапия УФБ-лучами 311 нм в сочетании с эксимерным лазером 308 нм) является высокоэффективным и безопасным методом лечения больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго, который позволил получить клиническую ремиссию у 70% больных. Отдаленные результаты комбинированной фототерапии показали, что репигментация очагов была стойкой и сохранялась в течение 1 года наблюдения после окончания терапии.
2. Уровень меланина в очагах витилиго при мексаметрии на коже лица, шеи, груди, спины, подмышечных областей, живота, бедер составлял 45 - 70% от уровня меланина здоровой кожи в этих же областях; на коже тыла стоп, кистей, коленных и локтевых суставов регистрировались низкие значения меланина, соответствовавшие 3 - 42% от уровня меланина здоровой кожи этих же локализаций. Комбинированная фототерапия способствовала повышению уровня меланина в 2-2,5 раза, что клинически выражалось в репигментации очагов поражения.
3. В области депигментированных участков кожи у больных витилиго методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены расстройства регуляторных процессов в системе микроциркуляции в очагах поражения как активные (гипертонус артериол), так и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул). Комбинированная фототерапия приводит к нормализации микроциркуляции кожи за счет снижения ПМ с $13,04 \pm 0,40$ до $10,7 \pm 0,36$ перф.ед, снижения ALF/СКО с $107,34 \pm 1,12\%$ до $98,5 \pm 0,85\%$ и снижения АНФ/СКО с $72,1 \pm 0,42\%$ до $67,4 \pm 0,70\%$.
4. Результаты исследования цитокинового профиля больных витилиго показали, что при соотношении про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО-альфа/ИЛ-10) наблюдается значительное преобладание провоспалительного компонента, что свидетельствует об активном патологическом процессе при различных формах витилиго. Комбинированный метод фототерапии больных витилиго имеет системное иммуномодулирующее действие, проявляющееся в нормализации и тенденции к нормализации уровней цитокинов ИЛ 2, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО- α .
5. По результатам анкеты-опросника у больных витилиго среднее значение ДИКЖ составляло $11,9 \pm 2,03$ баллов, что по оценочной шкале соответствует негативному влиянию заболевания на жизнь пациента. Комбинированная фототерапии приводит к

статистически достоверному снижению уровня ДИКЖ ($11,9 \pm 2,03$ против $1,8 \pm 0,27$ $p < 0,05$), что отражает улучшение качества жизни больных витилиго и находится в полном соответствии с динамикой регрессирования клинических проявлений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная фототерапия УФБ-лучами узкого спектра излучения в диапазоне 311 нм в комбинации с эксимерным лазером с длиной волны 308 нм показана пациентам с витилиго.
2. Противопоказаниями для проведения комбинированной фототерапии являются злокачественные новообразования, эпилепсия, диспластические невусы, катаракта или отсутствие хрусталика, беременность и период лактации, заболевания печени, почек и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, заболевания щитовидной железы, гемобластозы.
3. При узкополосной фототерапии 311 нм облучение начинают без определения МЭД. Начальная доза облучения в зависимости от типа кожи составляет у больных с I и II типом $0,1 \text{ Дж/см}^2$ и $0,2 \text{ Дж/см}^2$ – у больных с III типом с последующим увеличением дозы, при отсутствии эритемы, на $0,05$ - $0,1$ - $0,2 \text{ Дж/см}^2$ в зависимости от фототипа. Лечение эксимерным лазером начинают после МЭД на коже вне очагов поражения. При облучении эксимерным лазером начальная доза подбирается в зависимости от расположения очагов и распространенности процесса и составляет от $0,05$ до $0,15 \text{ Дж/см}^2$. При расположении очагов на лице начинают с дозы $0,03 - 0,05 \text{ Дж/см}^2$, на туловище, верхних и нижних конечностях - $0,07 - 0,15 \text{ Дж/см}^2$, на дистальных отделах конечностей и в области крупных суставов (кисти, стопы, локти, колени) - $0,15$ - $0,2 \text{ Дж/см}^2$.
4. При возникновении явлений фотодерматита лечение на время должно прекращаться до их разрешения, а затем возобновляться, но с разовой дозы, меньшей по сравнению с последней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пинсон И.Я., Олисова О.Ю., Башлакова К.А.(Мызина К.А). Сравнение клинической эффективности эксимерных лампы и лазера при витилиго: рандомизированное исследование. // **Российский журнал кожных и венерических болезней**, 2015.-№5, С. 59-62.
2. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А.(Мызина К.А.) Окислительный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции. // **Российский журнал кожных и венерических болезней**, 2016.-№1, С.45-48.
3. Luidmila G Gereykhanova, Yulia G Melnikova, **Kristina A Myzina** and Konstantin M Lomonosov. The Role of Viruses in the Pathogenesis of Vitiligo (Hypothesis). Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2016(September-October).
4. Пинсон И.Я., Олисова О.Ю., Башлакова К.А. (Мызина К.А.), Герейханова Л.Г. К вопросу о лечении витилиго. // **Российский журнал кожных и венерических болезней**, 2016.-№2, С.70-72.
5. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., **Мызина К.А.**, Гаранян Л.Г. Комбинированный метод фототерапии витилиго. // **Российский журнал кожных и венерических болезней**, 2017.-№4, Стр. 238-242.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

УФБ 311 нм –узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона В спектра 311 нм

ЭЛ – эксимерный лазер

МЭД – минимальная эритемная доза

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

ФНО-а (TNF-а) - фактор некроза опухоли-альфа

ИЛ (IL) – интерлейкин

УФА – ультрафиолетовое излучение диапазона А (320-400 нм).