

**ГОУ «ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»**

УДК: 616.5 -003. 829. 85

На правах рукописи

СОХИБНАЗАРОВА

Рухшона Хакназаровна

**Заболеваемость, факторы риска, некоторые вопросы
патогенеза, оптимизация лечения витилиго**

**Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.10 –
Кожные и венерические заболевания**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Касымов О.И.**

Душанбе – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений	3
Введение.....	4
Общая характеристика исследования.....	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы	
1.1 Распространенность и патогенез витилиго	11
1.2 Классификация и диагностика витилиго	24
1.3 Современные методы лечения витилиго	26
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	
2.1 Общая характеристика пациентов с витилиго	40
2.2 Методы лабораторных исследований	43
2.3 Методы лечения пациентов с витилиго	45
ГЛАВА 3. Заболеваемость, факторы риска, клиника витилиго	
3 Заболеваемость витилиго у жителей г. Душанбе	48
3.2 Факторы риска развития витилиго у больных	68
3.3 Клиника витилиго у больных	63
ГЛАВА 4. Результаты лабораторных исследований	
4.1 Результаты иммунологических исследований	75
4.2 Результаты биохимических исследований	84
ГЛАВА 5. Результаты лечения больных витилиго	
5.1 Результаты лечения больных традиционными средствами.....	88
5.2 Результаты сочетанного метода лечения больных витилиго.....	93
5.3 Результаты смешанного метода лечения больных витилиго	98
5.4 Результаты комплексного метода лечения больных витилиго ...	104
5.5 Отдаленные результаты лечения	116
ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования	117
Выводы	127
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	128
Список литературы.....	129
Публикации по теме диссертации	156

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЦКВБ – городской центр кожных и венерических

болезней ДК – дендритные клетки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПОСЗ РТ – Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

ИЛ интерлейкин К – клобетазол

КЛ – клетки Лангерганса М – метилпреднизолон

МПС – мочеполовая система нм – нанометр (10^9 м)

П – пигментин

ПЗ – первичная заболеваемость

ПУВА – сочетанное применение фотосенсибилизаторов группы псораленов с длинноволновым ультрафиолетовым излучением (УФА 320-400 нм)

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет ТС – традиционные средства

УВ – удельный вес

УФВ – средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм

ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов

ФНО- α (TNF) – фактор некроза опухоли ХГ – хлорметина гидрохлорид

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦМВ – цитомегаловирус

CD – маркеры мембранных антигенов клеток костномозгового происхождения IgA – иммуноглобулины класса А

IgG – иммуноглобулины

класса G IgM –

иммуноглобулины класса M

INF- γ – интерферон-гамма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Витилиго самое распространенное депигментированное заболевание, проявляющееся наличием на кожном покрове разных размеров пятен белого цвета. Дерматоз встречается во всех странах мира, его популяционная частота среди взрослых и детей разных климатических зон примерно одинакова и составляет от 0,1 до 2%. [Krüger C., Schallreuter K.U, 2012; Vibeau K. et al., 2022; Ezzedine K. et al., 2023]. Витилиго имеет хроническое течение, чаще начинается в первые 20 лет жизни пациентов, мужчин и женщин любых рас и возрастов поражает с одинаковой частотой. В большинстве случаев наблюдается генетически-обусловленная частичная или полная потеря меланоцитов в очагах поражения [Голдсмит Л.А. и соавт., 2015; Васильченко Т.С. и соавт., 2019; Frisoli M. L. et al., 2020].

Длительное, непрерывное, часто прогрессирующее, торпидное к лечению заболевание вызывает излишние финансовые затраты, стигма и дискриминация отрицательно воздействуют на нервно-психическую деятельность пациентов, значительно снижая качество их жизни [Жокебаева М.С. и соавт., 2020; Kota R.S. et al., 2019, Vallerand, I.A et al., 2019].

Причина витилиго неизвестна, патогенез сложный, до конца не раскрытый. В последние годы большинство исследователей витилиго относят к аутоиммунным заболеваниям [Liang L. et al., 2019; Frisoli M. L. et al., 2020]. Внешние раздражители, чаще травма или ультрафиолетовое излучение, вызывают у генетически-чувствительных меланоцитов, а также кератиноцитов эпидермиса больных витилиго увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) [Jadeja et al., 2021; Marchioro et al., 2022]. Окислительный стресс приводит к высвобождению этими клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов, меланосомных аутоантигенов, которые активируют врожденный иммунитет, индуцируя созревание и активацию дендритных клеток (ДК) и клеток Лангерганса (КЛ) [Cui et al., 2019; Włodarczyk M. et al., 2019; Seneschal et al., 2021]. ДК и КЛ активируют адаптивный (приобретенный)

иммунитет, увеличивается активность цитотоксических CD8+ Т-клеток, которые при контакте с антигенами меланоцитов продуцируют IFN- γ , другие воспалительные хемокины (CXCL9 и CXCL10) и цитокины, приводящие через ряд воспалительных изменений к деструкции и апоптозу меланоцитов [Boniface K., Seneschal J., 2019; Deng, Q., et al., 2019; Faraj et al., 2022].

Лечение витилиго – одна из проблем общественного и практического здравоохранения, эффективных средств терапии нет [Голдсмит Л.А. и соавт., 2015; Vae JM. et al., 2020; Eleftheriadou V. et al., 2022]. В терапии распространенного витилиго относительно лучшие результаты дают иммуносупрессанты (глюкокортикостероиды, метотрексат, циклоспорин), УФВ-лучи и ПУВА [Катина М.А., 2022; Lee J. et al., 2016; Mohammad T.F. et al., 2017; Eleftheriadou V. et al., 2022; Sakeena F. et al., 2023], локализованного – топические стероидные средства, ингибиторы кальциневрина, производные витамина D, фототерапия, эксимерный лазер, хирургическое лечение [Whitton M.E., 2016; Lee J.H. et al., 2019; Sach T.H. et al., 2020].

В последнее десятилетие с появлением новых препаратов из группы селективных иммунодепрессантов (тофацитиниб, руксолитиниб) наметился прогресс в лечении витилиго [Craiglow B.G., et al., 2015; Harris J.E., et al., 2016; White C., et al., 2022]. Они блокируют действие ферментов (внутриклеточных янус-киназ), которые активируют многие цитокины, участвующие в развитии иммунного и воспалительного ответов [Hammarén H.M., et al., 2019; Migayron L., et al., 2020; Passeron T. et al., 2020]. Тофацитиниб, блокируя ферменты, ослабляет передачу сигналов цитокинами, руксолитиниб – местный ингибитор протеин-тирозинкиназы [Потекаев Н.Н. и соавт., 2022; Rosmarin D., et al., 2020]. Крем для местного применения руксолитиниб получил одобрение FDA в июле 2022 года, в Европе – в 2023 году [White C., et al., 2022; Incyte, 2023]. Однако, чрезмерно высокая стоимость блокаторов янус-киназ (цена 1 тубика крема руксолитиниба выше 1000 долларов), отсутствие в аптеках, являются препятствием для широкого их применения.

Нами предложен новый комбинированный метод лечения больных витилиго с применением препарата системного характера пигментин и раствора для местного использования хлорметина гидрохлорид (оба препарата производятся в КНР). С положительным эффектом оба препарата использовались в лечении пациентов гнездовой алопецией [Касымов А.О., 2019; Касымов О.И. и соавт, 2016]. В литературе имеются единичные работы тезисного характера о лечении этими средствами небольшого количества пациентов с витилиго [Касымов О.И. и соавт., 2014; Муниева С. Х., 2018].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Проблеме витилиго во многих странах мира отводится достаточно большое количество исследований. Большинство работ, в основном, касаются различных аспектов витилиго у больных жителей умеренных природно-климатических условий. В Республике Таджикистан проводились исследования по изучению клинического течения и терапии витилиго с учетом типа нервной системы (Сино И.С., 2011), вопросы вегетативных нарушений у больных витилиго (Рахимов У.С., 2020), эффективность этапного лечения больных витилиго (Хомидов М.Ф., 1999) [42, 47, 56]. Исследований по изучению распространенности, факторов риска возникновения, иммунологических нарушений у пациентов витилиго в Республике Таджикистан не проводилось.

Связь работы с научными программами, (проектами), темами. Работа проведена по выполнению Национальной стратегии развития Республики Таджикистан на период 2010-2020 гг., которая была утверждена Постановлением Правительства Республики Таджикистан в декабре 2016 г., где улучшение качества диагностики и других видов медицинской помощи населению относится к одному из существенных направлений.

Общая характеристика работы

Цель работы: изучить заболеваемость, факторы риска, иммунологические нарушения и эффективность комплексной терапии у пациентов с витилиго.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость, факторы риска развития витилиго у жителей г. Душанбе.
2. Исследовать клинико-иммунологические нарушения и содержание цинка и меди в крови у пациентов витилиго.
3. Изучить эффективность комплексной терапии пациентов витилиго.
4. Оценить отдаленные результаты разных методов лечения пациентов витилиго.

Объект исследования. Больные витилиго, обследованные в ГЦКВБ г.

Душанбе в 2019-2022 годы.

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение частоты, факторов риска, клинической картины, состояния основных показателей иммунной системы, содержание некоторых микроэлементов у больных витилиго и оптимизация его лечения.

Научная новизна исследования.

Впервые в РТ определены заболеваемость, факторы риска возникновения, клинико-иммунологические нарушения у пациентов с витилиго, предложен новый эффективный комплексный метод его терапии.

Установлено, что заболеваемость витилиго жителей г. Душанбе в последние 15 лет увеличилась в 1,3 раза: с 47,1 на 100 000 населения в 2000-2004 гг. до 60,6 – в 2016-2020 гг., удельный вес дерматоза в структуре болезней кожи возрос в 1,4 раза: с 4,4% – в 2000-2004 гг. до 6,1% – в 2016-2020 гг.

Главенствующее место среди факторов риска развития витилиго занимает нервный стресс, он в 1,5 раза превосходит генетическую предрасположенность, в 2,4 – физические факторы (травмы, ожоги, ссадины), в 4,3 раза – другие причины (беременность, роды, ковид-19, общий наркоз).

Установлено, что у больных витилиго отмечается подавление клеточного иммунитета (при локальном типе дерматоза снижено содержание в крови CD4 и CD8 лимфоцитов, при распространенном – абсолютного числа лимфоцитов,

CD3,

CD4 и CD8 лимфоцитов), повышена концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6), понижена – противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10).

Выявлено, что у больных витилиго в крови снижено содержание меди и цинка. Иммунологические и биохимические нарушения больше выражены у больных генетически-обусловленным витилиго, а также зависят от тяжести, активности и давности заболевания.

Разработан и внедрен новый эффективный метод лечения больных витилиго, который значительно улучшил показатели непосредственных и отдаленных результатов лечения, нормализовал содержание большинства измененных до лечения показателей иммунитета и микроэлементов крови.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы.

Результаты диссертационного исследования позволили впервые определить первичную заболеваемость витилиго населения г. Душанбе, удельный вес дерматоза в структуре болезней кожи, выявить некоторые патогенетические особенности дерматоза.

Соискателем для лечения пациентов с витилиго предложен и внедрен новый комплексный метод, который повысил его эффективность, оказал нормализующее влияние на иммунологические нарушения, активность провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и содержание исследованных микроэлементов крови больных дерматозом.

Результаты исследования используются в практической деятельности дерматологических учреждений республики, в учебной и научной работе кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ИПО СЗ РТ.

Положения, выносимые на защиту:

1. По данным обращаемости в последние годы в г. Душанбе наблюдается увеличение первичной заболеваемости больных витилиго и удельного веса дерматоза в структуре болезней кожи.

2. Нервный стресс, наследственная предрасположенность и травмы (ожоги) – основные факторы риска развития и дальнейшего прогрессирования витилиго у обследованных больных.

3. У пациентов с витилиго выявлены иммунологические нарушения, изменения активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низкий уровень цинка и меди в крови, которые больше выражены у больных с активным процессом, тяжелыми и продолжительными формами болезни, наследственно-обусловленным витилиго.

4. Сочетание традиционных средств, кортикостероидных препаратов, пигментина и топического препарата хлорметина гидрохлорида повышает эффективность лечения больных витилиго, нормализует большинство иммунологических и биохимических нарушений у них.

Степень достоверности результатов диссертации.

Достоверность полученных результатов демонстрируется достаточным количеством материала исследования, достаточным объемом публикаций, результатами статистических вычислений. Выводы и практические рекомендации базируются на научном анализе результатов лечения больных витилиго, иммунологических и биохимических исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические заболевания. подпункт 3.1.

«Различные аспекты патогенеза кожных болезней (генетические, иммунологические, биохимические,);» подпункт 3.3. – «Современные клинические проявления кожных и венерических болезней,»; подпункт 4 –

«Совершенствование лечения кожных на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу». Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, »; подпункт 5 – «Диспансерные методы работы с кожными больными».

Личный вклад соискателя ученой степени. Дизайн исследования соискатель разработал совместно с научным руководителем, самостоятельно организовал и выполнил клиническое обследование пациентов, участвовал в лабораторном исследовании всех 142 больных витилиго, провел формирование базы данных. Статистическая оценка полученных результатов проведена самим диссертантом, положения, выносимые для обсуждения, выводы и практические рекомендации оформлены совместно с научным руководителем.

Апробация и информация о результатах диссертационной работы. Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета кафедр общественного и терапевтического профиля ИПОСЗ РТ 29 октября 2024 года (протокол № 2/1). Результаты диссертационной работы опубликованы в материалах научно-практических конференций ИПОСЗ РТ (2020-2023), ТГМУ им. Абуали ибн Сино (2021, 2022), 14-15-й научно-практических конференций дерматовенерологов и косметологов России (Санкт-Петербург, 2020, 2021 гг.), IX съезда дерматовенерологов Узбекистана (Ташкент, 2022 г.).

Публикации. Количество публикаций по теме диссертации составляет 11 работ, 3 из них – в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ.

По результатам диссертационной работы получены 2 рационализаторских предложения.

Объём и структура диссертации. Диссертация насчитывает 158 страниц, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с материалом и методами исследований, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций по практическому применению итогов исследования и списка литературы, включающего 272 источника, среди них 61 – на русском языке, 211 – на английском. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 25 таблицами и 32 фотографиями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и патогенез витилиго

1.1.1. Распространенность витилиго

Среди заболеваний кожи, характеризующихся нарушением пигментации, самым распространенным является витилиго [67, 181, 237]. Для дерматоза типичны различной формы депигментированные пятна. Пятна бывают разных размеров (от нескольких миллиметров до 2-3 десятков и более сантиметров), различной формы (округлой, овальной, неправильной), имеют преимущественно четкие границы, локализуются в разных областях кожного покрова, иногда на слизистых. Появление высыпаний связано с полной отслойкой и апоптозом пигментных клеток (меланоцитов) [74, 110]. Результаты многих исследований показывают, что частота встречаемости витилиго зависит от климатических условий местности, он больше распространен в странах Африки и Азии, имеющих жаркий климат, меньше – в Европе, США, Канада, где климат умеренно – холодный: от 0,2% до 3% и больше, составляя, в среднем, 0,6% [75, 85, 160, 237, 270].

Заболевание среди людей с более темной кожей, а также в странах, где сохраняются национально – культурные предрассудки, распространено больше, ввиду того что больные с витилиго чаще обращаются за врачебной помощью, что способствует более частой её регистрации [111]. И, наоборот, в странах Европы многие больные с витилиго, имея информацию об отсутствии эффективных способов лечения дерматоза, за медицинской помощью не обращаются, что способствует более низким цифрам распространенности [113]. Занижение цифр распространенности витилиго у всех типов кожи связано также с тем, что некоторые медицинские работники относят витилиго к косметической проблеме, а не как к аутоиммунному заболеванию [185, 239]. Это подчеркивает необходимость поиска новых эффективных методов лечения, а также обучения пациентов и врачей [113, 137].

Нужно отметить, что цифры распространенности витилиго зависят от метода исследования (медицинские осмотры, анкетирование, обращаемость больных в лечебно-профилактические учреждения).

Анализ результатов крупных эпидемиологических исследований показал, что популяционная частота витилиго в Индии составляет 0,38%, в Китае - в 4,1 раза меньше (0,093%), в странах Европы (в Дании) – в 76 раз меньше (0,005%) [95, 99, 175]. Частота дерматоза в некоторых областях Узбекистана достигает до 10%, в отдельных регионах Индии – 8,8% [8, 99].

Методом анкетирования при онлайн-панельном исследовании, проведенном в 2019 - 2021 гг., в котором приняли участие 35 694 взрослого населения США ($n = 8517$), Европы ($n = 18785$, жители Германии, Франции, Италии, Испании, Великобритании) и Японии ($n = 8392$), выявлено, что распространенность витилиго в этих странах составила, в среднем, 1,3% [75], что выше, чем в других популяционных исследованиях, указанных в обзоре 2012 года, где диапазон заболеваемости дерматозом колебался в пределах 0,06–2,28%, составив, в среднем, 0,6% [160]. Это значительно больше, чем данные мета-анализа популяционных исследований, проведенных с 1964 по 2015 годы, в которых частота витилиго составила, в среднем, 0,2% [270]. Распространенность витилиго в США и Европе в 2019 - 2021 гг. была примерно одинаковой (1,4% и 1,6% соответственно) и выше, чем сообщалось ранее в популяционных исследованиях в США и пяти европейских странах [138, 210, 236], включенных в исследование. В Японии распространенность витилиго составила 0,5% – значительно ниже по сравнению с предыдущим госпитальным исследованием, где она была 1,68% [118]. Женщин с витилиго среди выявленных больных в США (60,4%) и Европе (54%) было больше, чем мужчин, в Японии – наоборот, меньше (38,1%). Большинство больных (68,9%) были в возрасте меньше 45 лет: в Европе их было 70,6%, в США – 60,4%, в Японии – 76,2% [75].

В то же время, анализ результатов другого крупного анкетированного исследования, проведенного во Франции, показал, что распространенность

витилиго в последние годы в этой стране составляет 0,71%. В исследовании приняли участие 95 597 жителей Франции в возрасте от 18 до 69 лет, среди которых выявлен был 681 больной витилиго. Мужчин и женщин было примерно одинаковое количество (соответственно 48,6% и 51,4%), средний возраст больных составил 51,2 лет, у большинства пациентов (63%), диагноз был поставлен в возрасте до 30 лет [113].

Показатель заболеваемости витилиго по данным обращаемости на 100 тыс. населения в г. Уфе РФ (столица Башкирской Республики) в 2013 году составил 70,6. К 2017 году (через 5 лет) он уменьшился в 1,7 раза, составив 41,4. Удельный вес витилиго в структуре неинфекционных дерматозов в 2017 году составил 1,6%, что в 1,4 раза меньше, чем в 2013 году, когда он был 2,3% [34].

В Республике Казахстан заболеваемость витилиго в последние годы также снижается. Так, если в 2018 году показатель заболеваемости дерматоза на 100 тыс. населения по данным обращаемости равнялся 9,6, то в 2019 году он снизился на 31,5%, составив 7,3, а в 2020 году по сравнению с 2019 годом уменьшился на 10% – составил 6,6 [1, 2].

При целевом медицинском осмотре 3112 жителей 6 районов Бухарской области Республики Узбекистан, из которых 1650 (53%) составили мужчины, 1462 (47%) – женщины, определено, что распространенность витилиго составляет 1,6% (выявлено 49 больных витилиго), мужчины и женщины болели примерно одинаково. Удельный вес дерматоза в структуре заболеваний кожи составил 7,8% [59].

По данным некоторых исследователей, дерматозом дети и взрослые болеют с одинаковой частотой, однако, в большинстве стран мира в последние годы отмечается увеличение заболеваемости витилиго, как среди детей, так и взрослых [67, 160]. Так, если в 70-е годы прошлого века распространенность витилиго, по данным Бабаянца Р.С. и Лоншакова Ю.И., 1978 [4], составляла 0,1 %, то в начале 2000-х годов этот показатель колебался от 0,3% в Великобритании, Италии, Турции [64, 237] до 4% – в Мексике и до 8,8% – в

некоторых штатах Индии [99].

Витилиго дебютирует в любом возрасте, однако, по данным многих исследований, чаще до 30 лет жизни. Первые проявления дерматоза среди пациентов с наследственным витилиго отмечаются намного раньше, чем при спорадическом [64, 271]. Среди населения всех рас мужчины и женщины болеют витилиго с одинаковой частотой, однако к врачу чаще обращаются женщины [13, 113]. Женщины до 30 лет жизни болеют витилиго чаще, чем мужчины, мужчины чаще – в возрасте старше 40 лет [161].

1.1.2. Патогенез витилиго

За многие десятилетия изучения проблемы витилиго предложено множество гипотез его развития, о чем свидетельствуют данные литературы, однако точная причина возникновения дерматоза до настоящего времени не выяснена. Предложено много теорий патогенеза витилиго: нейрогенная, эндокринная, инфекционная, генетическая, биохимическая, аутоиммунная [29, 80, 93, 208, 224].

Сторонники нейрогенной теории опираются на данные об общности происхождения нервных клеток и меланоцитов из нервного гребешка наружного зародышевого листка эктодермы, а также в использовании ими одной и той же заменимой аминокислоты тирозина для синтеза катехоламинов (дофамин, норадреналин и адреналин) и меланина [24, 74, 222]. Исследованию воздействия центральной и вегетативной нервной систем на процесс меланогенеза в последние годы отводится все больше работ [24, 35, 42, 47].

При обследовании 80 взрослых больных с витилиго автором показано, что клиническое течение дерматоза связано с типом нервной системы. Среди обследованных им больных с приобретенным витилиго в подавляющем большинстве преобладали меланхолики (в 87,5% случаев), значительно реже – флегматики (8,3%) и холерики (4,2%), среди больных наследственно-обусловленным витилиго чаще встречались холерики (60,7%), намного реже – флегматики (23,2%) и меланхолики (16,1%). Площадь поражения витилиго была

наибольшей у меланхоликов, далее – у холериков, наименьшей – у флегматиков [47].

Исследованиями выявлено отрицательное влияние нервного стресса на вегетативную нервную систему у больных витилиго, с чем связано увеличение выработки катехоламинов и проявление симпатикотонии у большинства из них, на что указывают нарушения микроциркуляции, локальной температуры, увеличение количества адренорецепторов в клетках эпидермиса [24, 26]

На большом клиническом материале (200 пациентов подросткового возраста – 15-17 лет) Мухамадиева К.М. и соавт. (2019) у 79% больных выявили вегетативные нарушения; изменения гомеостаза (микроциркуляции) при сегментарном и несегментарном типах витилиго обнаружены были у примерно одинакового количества больных [35].

Нервный стресс, по мнению многих ученых, является ведущим в дебюте и прогрессировании дерматоза [12, 28]. Однако, в работах других ученых нервному стрессу в развитии витилиго не придается главного значения, его считают ведущим в прогрессировании заболевания [10, 72, 245].

Длительное, в большинстве случаев прогрессирующее течение процесса, торпидный к лечению, вызывающий излишние финансовые расходы дерматоз, развитие из-за стигмы и дискриминационного отношения нервно-психических расстройств значительно уменьшают качество жизни пациентов, что способствует развитию порочного круга и дальнейшему ухудшению болезни [15, 19, 158, 245].

Витилиго, вызывая выраженный психоэмоциональный дискомфорт у больных, отрицательно влияет на качество их жизни (КЖ), значительно снижает его [15, 219, 101, 127]. Установлено, что дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) у пациентов с витилиго выражен меньше, чем у больных с распространенным псориазом, вульгарными угрями и атопическим дерматитом [195]. Особенно сильно снижается КЖ у больных с распространенным процессом и при локализации очагов поражения на открытых (кожа лица, шеи,

рук) или чувствительных (область ягодиц, гениталий) участках кожного покрова [186, 197, 86, 262]. У таких пациентов нередко развиваются депрессия и другие психические расстройства [7, 255, 72, 75].

Обнаружение у больных с витилиго заболеваний эндокринных желез, в частности щитовидной железы, половых желез, надпочечников позволило некоторым исследователям выдвинуть эндокринную теорию патогенеза заболевания [3, 8, 221]. У части больных с витилиго определяется дисфункция щитовидной железы, выявляются органоспецифические антитела к ее белкам [53, 54, 151, 268]. Аутоиммунное поражение щитовидной железы было выявлено у 14% детей, больных витилиго [133]. Однако во многих работах указывается на отсутствие изменений в функциональной деятельности желез эндокринной системы у большинства больных [9, 10, 15].

До настоящего времени имеются сторонники инфекционной теории возникновения витилиго. Некоторые исследователи обращают внимание на значение разных микроорганизмов, в первую очередь вирусов, в этиологии витилиго [29, 139]. Среди различных вирусов выделяется роль цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита Е [139, 106]. О возможном этиологическом значении цитомегаловируса в развитии витилиго предположение возникло после работ Grimes P. et al. (1996), которые в области пятен, а также на видимо здоровых участках кожного покрова у 38% пациентов с генетически-обусловленным типом заболевания обнаружили ДНК цитомегаловируса, у здоровых людей он не был выявлен [124]. В проведенных позже исследованиях (в 2002 и 2007 гг.), результаты этой работы не получили подтверждения, в связи с чем роль ЦМВ в этиологии витилиго была признана маловероятной [63, 241]. Исследования по определению роли вирусов в этиологии заболевания продолжаются.

Авторы ранее проведенных исследований получили положительные результаты после проведения терапии дегельминтизации [61, 223]. По мнению ученых, глистная инвазия приводит к недостатку меди в организме больных с

витилиго ввиду нарушения деятельности эндокринных желез.

Доказательством наследования витилиго явилось обнаружение дерматоза среди родственников первой линии больных, что указывает в пользу генетической теории заболевания [110, 201, 271]. Распространенность витилиго в мире составляет, в среднем, около 1% [237], однако риск возникновения заболевания у близких родственников больного (брат или сестра) достигает 6%, а у однояйцевых близнецов – 23% [67]. Среди общего количества больных с витилиго частота встречаемости пациентов с семейным анамнезом, по данным одних авторов, доходит до 40% [73], по данным других – до 50% [64, 271], хотя генетический фактор, по мнению некоторых ученых, обнаруживается около 80% случаев [144, 234].

Большинство исследователей полагают, что при витилиго наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования с различной экспрессивностью и неполной пенетрантностью генов [196, 201]. Аутоиммунный тиреоидит, диабет 1 типа, пернициозная анемия, ревматоидный артрит, болезнь Аддисона, псориаз, системная красная волчанка, склеродермия, обнаруживаемые у пациентов и их родственников чаще, чем в общей популяции, увеличивают вероятность аутоиммунного происхождения дерматоза [33, 36, 51, 52, 94, 122]. Исследуя геномные ассоциации (GWA) у пациентов с витилиго, ученые определили большое количество часто встречающихся генетических вариантов, которые ассоциируются с другими аутоиммунными заболеваниями и кодируют элементы тренированного (врожденного) (NLRP1, IFIH1, CASP7, C1QTNF6, TRIF) и адаптивного (приобретенного) иммунитета (FOXP3, BACH2, CD80, CCR6, RTPN22, IL-2R альфа-GZMB, класс HLA I и II) [101, 122, 144, 192, 234, 253].

Исследованиями последних лет выявлено более 50 локусов генов, связанных с повышенным риском наследования витилиго [144, 204], однако до настоящего времени коренные гены, ответственные за развитие витилиго, не выявлены [223, 234].

На сегодняшний день витилиго считается многофакторным полигенным дерматозом, имеющим сложный, не изученный в настоящее время до конца патогенез [13, 110, 170]. Большинство ученых являются сторонниками теории совместного влияния генетических и негенетических (экзогенных) факторов, вызывающих окислительный стресс в иммунологически-чувствительном организме больных витилиго, что приводит к нарушению меланогенеза [116, 142, 208, 233]. Важнейшая роль в отслойке и гибели (апоптозе) меланоцитов отводится иммунным (аутоиммунным) процессам [87, 122, 138, 179, 251].

В развитии витилиго экзогенные (внешние) факторы (нервный стресс, ультрафиолетовое облучение, раздражение кожных покровов химическими и токсическими веществами, травмы кожи) являются триггерами окружающей среды [13, 15, 101, 127]. Внешние раздражители, в первую очередь высокие дозы ультрафиолетового излучения, вызывают в генетически-чувствительных меланоцитах, а также кератиноцитах эпидермиса больных витилиго увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) [142, 179].

Основная роль в пигментации кожи принадлежит меланоцитам и кератиноцитам эпидермиса, которые образуют ЭПЕ (эпидермальные пролиферативные единицы) [163, 171]. Синтез меланина (пигмент, ответственный за цвет кожи) осуществляется в меланоцитах внутриклеточными органеллами, меланосомами, под влиянием тирозиназы и литических кислотозависимых гидролаз. От одного меланоцита одновременно несколько кератиноцитов получают меланин путем адсорбции, который активируется PAR2 (активируемый протеазами рецептор 2-го типа, protease activated receptor-2) [100, 199]. Меланин, образуя вокруг ядра кератиноцита «кэп-структуру», защищает генетический аппарат ядра от УФ-лучей солнца [247]. Кроме этого, PAR2 регулирует экспрессию меланоцитами и кератиноцитами некоторых антиоксидантов, в частности, фермента хинооксидазы (NQO-1), что способствует успешной защите от окислительного стресса, вызванного увеличением активных форм кислорода (АФК) из-за высоких доз УФ-лучей

солнечного света или других провоцирующих факторов [154]. Важную роль в защите клеток от окислительного стресса играет Nrf2 фактор (фактор транскрипции, nuclear factor erythroid 2 – related factor 2), он регулирует экспрессию более 200 генов, в том числе генов, ассоциированных с витилиго; гемоксигеназы-1 (HMOX1), глутатион-S-трансферазы (GST), супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT), NAD(P)H: хиноноксидоредуктазы 1 (NQO1) [128, 168, 172]. Многочисленные белки (ферменты, медиаторы и др.), которые экспрессируются Nrf2-зависимыми генами, составляют мощную защитную систему клетки, выполняя множество защитных функций (антиоксидантную, детоксифицирующую, противовоспалительную) [58, 136]. Противовоспалительное действие Nrf2 связано с регуляцией экспрессии противовоспалительных медиаторов, в их числе, интерлейкина IL-17D, и киназы рецепторов, связанных с G-белком. Nrf2 способствует снижению экспрессии клетками провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1, IL-6, IL-8 и TNF) [205]. В коже на усиленное воздействие УФлучей при взаимодействии PAR2/Nrf2 факторов развивается физиологический процесс, гиперпигментация, более выраженная у людей с темной кожей [68].

Меланоциты, имеющие генетически-обусловленные аномалии, становятся менее устойчивыми к окислительному стрессу, так как высокие дозы УФ- облучения способствуют образованию свободных радикалов, которые разрушают эти структуры (биохимическая теория витилиго) [93, 131, 179]. В очагах поражения витилиго выявлена высокая концентрация пероксида водорода (H_2O_2), что приводит к нарушениям в перекисном окислении липидов, характеризующихся его усилением, на это указывает повышенный уровень содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгат [159]. Считают, что это обусловлено понижением антиоксидантной активности кератиноцитов и меланоцитов, о чем свидетельствует низкий уровень содержания двух основных защитников от оксидантного стресса клетки антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы) [5, 12, 21, 260, 261]. Угнетение активности

антиоксидантных ферментов кератиноцитов и меланоцитов возникает из-за нарушений в системе PAR-2/Nrf2, обусловленные уменьшением экспрессии PAR-2 в клетках эпидермиса [143].

В пользу биохимической теории (теории окислительного стресса) патогенеза витилиго свидетельствует факт обнаружения системности биохимических нарушений, что подтверждается исследованиями, которые выявили низкое содержание в крови больных дерматозом витаминов С и Е, общего уровня антиоксидантов, активности ферментов миелопероксидазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, в эритроцитах – концентрации глутатиона [30, 152, 225].

Окислительный стресс вызывает у генетически-восприимчивых меланоцитов высвобождение многих факторов, способствующих активации, как врожденной, так и адаптивной иммунной систем, приводящих к отслойке и апоптозу меланоцитов [79, 215, 224]. Активация врожденного иммунитета происходит путем высвобождения поврежденными меланоцитами молекулярных паттернов (DAMP-молекулярные структуры, связанные с повреждениями, damage associated molecular patterns), которые затем распознаются толл-подобными (TLR) и другими семействами паттерн-распознающих рецепторов (PRR), индуцирующими созревание и активацию дендритных клеток (DC) и клеток Лангерганса, а также естественных клеточных киллеров (NK) [142, 244, 248], что способствует увеличению ими экспрессии инфламмасом, белков теплового шока (HSP), в частности Hsp70i и ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 [140, 155, 269]. Hsp70i, стимулируя созревание дендритных клеток (ДК), участвует в их активации, и инициирует врожденное воспаление в коже [187, 188, 259].

Инфламмосомы – белковые комплексы, регуляторы врожденной иммунной системы, экспрессируются дендритными клетками, у больных витилиго также и кератиноцитами. Инфламмосомы считаются центральными молекулами в возникновении и развитии воспалительного процесса [117, 180,

189]. Под влиянием инфламмосомы 3 (NLRP3 – лейцин-богатого повтора белка-3) усиливается секреция IL-1 β и IL-18 – медиаторов воспаления [40, 169]. У больных витилиго NLRP3 является индуктором экспрессии кератиноцитами хемокинов CXCL10 и CXCL16, которые способствуют миграции CD8 + Т-клеток [169].

На здоровых участках кожи пациентов витилиго выявлены структурные изменения, характеризовавшиеся увеличением шиповатого слоя и уменьшением количества меланоцитов в базальном слое эпидермиса [96, 156]. Большое значение в патогенезе витилиго отводится кератиноцитам, в которых происходит ряд изменений, приводящих к производству ими большинства цитокинов, играющих важную роль в привлечение в кожу CD8 + Т-клеток [73, 211, 254]. Измененные кератиноциты секретируют IFN- γ и играющие основную роль в вовлечении в кожу CD8 + Т-клеток CXCL9 и CXCL10 хемокины, индуцированные IFN- γ . CD8 + Т-клетки, привлеченные в очаги развивающегося витилиго, являются основными ответственными за разрушение меланоцитов и кератиноцитов [102, 141, 208, 263]. CD8 + цитотоксические Т-лимфоциты, секретируя разные провоспалительные цитокины (IL-18, IL-6, ФНО- α), локализуют стрессовые меланоциты, а продуцируемый ими, занимающий одно из основных мест в патогенезе витилиго IFN- γ , индуцируя хемокин CXCR-3, способствует апоптозу меланоцитов [44, 97, 246, 242]. Выявлено также, что неповрежденные меланоциты экспрессируют изоформу CXCR3B, которая, совместно, с CXCL10, также содействует апоптозу стрессовых меланоцитов [242]. Апоптоз вызывает дополнительное высвобождение меланоцитами провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- α), и CXCL9, CXCL10 хемокинов. Эти медиаторы, в сочетании с такими же хемокинами, синтезируемыми кератиноцитами, привлекают из крови новую порцию цитотоксических CD8 + Т-клеток, которые, при взаимодействии с антигенами поврежденных меланоцитов, продуцируют дополнительные INF- γ , которые индуцируют способствующие прогрессированию витилиго CXCL9 и CXCL10

хемокины [80, 114, 116, 208, 254]. При прогрессировании дерматоза уровень CXCL9 и CXCL10 хемокинов и ИЛ-6 увеличивается в крови и коже всех пациентов [62, 254], при этом чувствительность теста с активностью кожного процесса составляет 100%, а специфичность – 93% [235]. Зависимость содержания CXCL10 от активности процесса выражена меньше [178, 254].

В 2014 году Rashighi M. и соавт. обнаружили в коже и сыворотке крови, как больных витилиго, так и экспериментальных мышей, высокие цифры содержания хемокина CXCL10 [207].

При обследовании 280 больных несегментарным витилиго выявлено, что содержание ИФН- γ в сыворотке крови больных было выше, чем в контрольной группе, а у пациентов с прогрессирующей стадией дерматоза выше, чем у больных со стационарной стадией [66, 231].

Некоторые ученые предлагают исследовать в сыворотке крови и коже больных витилиго концентрацию цитокинов ИФН- γ , ИЛ-6 и хемокинов CXCL9 и CXCL10, как биомаркеров активности заболевания [62, 235, 254, 231, 102].

В литературе накапливаются сведения об изучении значения важного в патогенезе многих системных заболеваний, в том числе псориаза, ИЛ-17 в развитии витилиго [104, 240, 272]. Одни исследователи обнаружили повышенный уровень ИЛ – 17 в сыворотке крови больных витилиго [104, 240], другие – высокие цифры его содержания в коже больных [272]. Однако, по мнению некоторых ученых вырабатываемый Th17 лимфоцитами ИЛ-17 не играет особой роли в патогенезе заболевания, так как они в коже больных витилиго и здоровых людей не выявили разницы в концентрации ИЛ-17, в то время его уровень был ниже больных псориазом [78]. Эта точка зрения подтверждается клиническими исследованиями, в которых не было достигнуто желаемых результатов при лечении больных витилиго биологическим иммуномодулятором секукинумабом, который является одним из препаратов таргетной терапии псориаза [232].

В сыворотке крови больных активным витилиго ученые обнаружили

повышенный уровень содержания и других цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-33 [104, 149, 240, 267].

При обследовании большого количества пациентов со стабильным сегментарным витилиго (96 человек) определено повышение концентрации в сыворотке крови всех исследованных провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов [31].

Многие исследователи выявили наличие нарушений в показателях клеточного иммунитета в крови больных витилиго, однако результаты работ неоднозначны [55, 15, 17, 258]. Так, Хасанов Д.С. и соавт. (1998) определили достоверное уменьшение в крови больных витилиго количественного содержания общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов и увеличении содержания Т-супрессоров и В-лимфоцитов [55]. Также, значимое уменьшение уровня абсолютного и относительного количественного содержания Т-хелперов в крови пациентов с витилиго отметила Дворянкова Е.В. (2006) [15]. Уменьшение содержания Т-супрессоров было незначительным, о чем свидетельствует отсутствие изменений в иммунорегуляторном индексе (соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры) [15]. В то же время, де Фрейтас Л.И. (1991) в своем исследовании получил противоположные результаты, которые обозначились увеличением в крови уровня Т-хелперов и Т-супрессоров (цитотоксических Т-лимфоцитов), в то время как количество В-лимфоцитов было снижено. Автором была выявлена корреляционная связь между содержанием показателей клеточного иммунитета и продолжительностью заболевания [17].

В крови больных витилиго выявлено повышенное содержание циркулирующих меланоцитспецифических к антигенам MelanA / MART1, Tyrosinase и Gp100 аутореактивных CD8 + лимфоцитов [198]. Специфические к антигенам меланоцитов CD8 + лимфоциты, специфичные Melan / MART1, обнаружены в 2001 году Lang K.S. et al. Авторы выявили CD8 + специфичные лимфоциты в крови большинства (70%) пациентов с активным вульгарным витилиго, среди больных в стадии стабилизации – только у 18% [163]. У больных

с распространенным витилиго выявлена корреляционная связь между системным содержанием в крови CD8 + Т-лимфоцитов и местными их изменениями в коже, что характеризовалось развитием лимфоцитарных инфильтратов в пограничной с видимо-здоровой кожей области прогрессирующих очагов [156, 166, 177].

Исследованиями выявлена важная роль гуморального иммунитета в патогенезе витилиго. В сыворотке крови больных витилиго, особенно при

прогрессировании дерматоза, обнаружены противомеланоцитарные антитела, которые у здоровых людей не выявляются [191]. Меланоцитспецифичные антитела к тирозиназе и тирозиназо-связанным белкам (TRP1 и TRP2), матриксному белку меланосом gp100, рецептору меланин-концентрирующего гормона MCHR1, определенные у больных витилиго, подтверждают аутоиммунное происхождение витилиго [162]. В работах некоторых ученых показана корреляционная связь между уровнем меланоцитспецифичных антител с активностью витилиго [191, 92].

Таким образом, вышеприведенные многочисленные исследования, особенно последнего десятилетия, позволили достичь видимого прогресса в изучении патогенеза витилиго, который считается в настоящее время аутоиммунным заболеванием. В апоптозе меланоцитов и кератиноцитов ведущее значение имеет супрессия клеточного иммунитета, важнейшую роль играют CD8 + Т-лимфоциты. Генетически-чувствительные меланоциты больных витилиго восприимчивы к окислительному стрессу, который вызывает высвобождение экзосом (инфламассом) и воспалительных цитокинов, это последовательно активирует тренированный и адаптивный иммунитет вследствие повышения при витилиго активности постоянно-находящихся в коже цитотоксических CD8 + Т-клеток. Эти клетки вырабатывают интерферон- γ (IFN- γ), индуцирующий из окружающих кератиноцитов секрецию хемокинов, которые способствуют дальнейшему рекрутированию из кровотока в кожу CD8 + Т-клеток, и так процесс продолжает повторяться, что вызывает

прогрессирование витилиго.

1.2. Классификация и диагностика витилиго

За многовековую историю изучения витилиго исследователи выделили несколько клинических форм заболевания, однако единого мнения долгие годы не было. С учетом распространенности процесса, расположения пятен и их количества J.P. Ortonne и соавт. в 1983 году предложили клиническую классификацию витилиго, которая впоследствии стала общепринятой [196]. Согласно этой классификации выделяются два основных клинических варианта заболевания: 1) локализованный, в который включили следующие формы витилиго: а) очаговая (фокальная), характеризующаяся одиночными или несколькими белыми пятнами, расположенными на одном участке тела; б) сегментарная, при которой высыпания расположены, в основном, на одной стороне тела, дерматомно (область кожного покрова, соответствующая зоне, иннервируемой одним или несколькими спинномозговыми корешками); в) слизистая – на слизистых оболочках губ и половых органов (лучше видна у темнокожих); 2) генерализованный, здесь различают: а) акрофациальное витилиго, при нем высыпания располагаются на коже лица (чаще вокруг отверстий), на кистях и стопах; б) вульгарное или обыкновенное витилиго, где имеются множественно – разбросанные, относительно симметрично расположенные высыпания; в) смешанное витилиго – сочетание вульгарной и акрофациальной форм или сегментарной и акрофациальной форм; г) универсальное витилиго, которое характеризуется отсутствием пигмента на площади более 80% кожного покрова.

Вторая клиническая классификация витилиго предложена Fitzpatrick T.V. (1997), в ней различают: 1) несегментарное витилиго, сюда входят: а) локальная форма дерматоза (имеется более одного пятна), б) генерализованная форма, в) акрофациальная форма, г) универсальная форма, д) смешанное витилиго (сочетание несегментарного и сегментарного вариантов дерматоза), е) витилиго слизистых оболочек, ж) редкие формы заболевания; 2) сегментарное витилиго,

здесь выделяют: унисегментарная форма витилиго (один очаг депигментации), бисегментарная – два очага, плюрисегментарная форма (несколько пятен витилиго), недетерминированное (неклассифицированное) витилиго: фокальная форма (одно белое пятно) и витилиго слизистых (одно пятно) [109].

Как видно, особых различий между двумя классификациями витилиго нет, врачи дерматологи в своей практической деятельности пользуются обеими классификациями с примерно одинаковой частотой [16].

Диагностика витилиго, в основном, не вызывает затруднений и выставляется на основании визуального осмотра проявлений заболевания на коже и слизистых [11, 13, 238]. Пятна витилиго при светлой коже пациентов лучше проявляются под лампой Вуда, ультрафиолетовые лучи которой выявляют даже незаметные для глаза очаги дерматоза. Кроме этого, лампа Вуда позволяет увидеть частичное просветление волос, не заметное при естественном свете. Для выявления обесцвеченных пушковых волос, наряду с лампой Вуда, применяется лупа [13, 121].

1.3.Современные методы лечения витилиго

Хроническое и медленно-прогрессирующее, у большинства больных, течение витилиго требует длительного лечения, что вызывает необходимость его безопасности [176, 182, 238].

В настоящее время в арсенале врачей имеется большое количество, к сожалению, не дающих желаемых результатов, физических (лазерная терапия, фототерапия), фармакологических и хирургических средств и методов терапии витилиго [6, 18, 71, 216, 218]. Под влиянием лечения отмечается репигментация белых пятен, которая может происходить тремя путями: из сально-волосяного комплекса, из области краев поражений, из запасных эпидермальных пигментных клеток. В этих местах под воздействием использованных средств возникают новые меланоциты, которые пролиферируют и мигрируют в очаги витилиго на расстояние до 2-4 мм. [194, 223].

До начала XXI века в Европе не было одобренных клинических

рекомендации по ведению пациентов с витилиго. Британская ассоциация дерматологов в 2008 году впервые выпустила протоколы ведения больных витилиго, она рекомендует фототерапию, системно глюкокортикостероиды (ГКС), антиоксиданты, местное лечение иммунодепрессантами, в основном, топическими ГКС и ингибиторами кальциневрина, а также хирургические методики [120].

Терапевтические способы лечения пациентов с витилиго включают фототерапию и различные лекарственные препараты.

Фототерапия – один из наиболее востребованных методов лечения витилиго. Она вызывает в очагах поражения эритему и гиперпигментацию. Механизм действия фототерапии при витилиго связан со стимуляцией деятельности меланоцитов, источником которых являются стволовые клетки ниши волосяных фолликулов и пограничные участки очагов депигментации, и кератиноцитов, которые начинают интенсивно вырабатывать ИЛ-10, индуцирующий дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов [265]. Таким образом, УФ-излучение оказывает иммуносупрессивное действие, останавливает разрушение меланоцитов, стимулирует их рост и функциональную активность [203]. Для получения эффективных клинических результатов необходимо длительное (от нескольких месяцев до 1 года и более) использование фототерапии [218]. Под воздействием фототерапии у большинства больных с ограниченным и распространенным витилиго происходит удовлетворительная репигментация [56,146, 220].

Одним из побочных действий фототерапии является загар здоровой кожи вокруг очага поражения, что делает очаг витилиго более заметным. Это с косметической точки зрения может для некоторых больных быть нежелательным, поэтому необходимо до начала фотопроцедур провести консультирование пациента [71, 218, 238].

Широкое применение имеют УФВ-лучи, имеющие длину волн 290-320 нм, УФВ-лучи (NB-UVB) с длиной волн 311-313 нм, эксимерный лазер (308 нм), сочетанное использование УФА (340 – 400 нм) и фотосенсибилизаторов (ПУВА-

терапия) [27, 77, 238].

PUVA – это фотохимиотерапия, включающая совместное применение фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда (пувален, псорален, метоксален, аммифурин и др.) и длинноволнового ультрафиолетового излучения (УФА-лучи, 340-400 нм) [71, 81, 105]. Фурукумарины можно принимать внутрь (за 1,5-2 часа до облучения) или использовать наружно с последующим воздействием искусственного УФА излучения (ПУВА-терапия) или естественного солнечного света. ПУВА-терапия проводится, преимущественно, при распространенных формах витилиго больным старше 12 лет. Для лечения больных с витилиго в неделю проводится 2-3 сеанса ПУВА-терапии (не больше 3) [13, 71, 220]. При локальных формах витилиго фурукумарины в составе крема или раствора применяются наружно, за 20-30 минут до ПУВА-терапии [269]. Топическое применение ПУВА-терапии при витилиго широко используется в терапии детей [249].

Возможные побочные реакции от ПУВА-терапии: фототоксические эффекты, тошнота, неприятные ощущения в области эпигастрия и редко - развитие рака кожи [70, 82, 269]. Фототоксические действия ПУВА-терапии проявляются эритемой в местах излучения, зудом, отеком и образованием пузырей [27, 82].

Наиболее частое применение в фотолечении распространенных форм витилиго получили узкополосные УФВ-лучи, имеющие длину волны 311-312 нм. Их можно использовать в терапии взрослых, детей, беременных и кормящих женщин, больных витилиго [60, 238, 249]. При лечении пациентов с витилиго NB- UVB используется с 90-х гг. XX века, его эффективность показана рядом исследований [60, 238]. УФВ терапию больных витилиго применяют 2-3 раза в неделю, продолжительность лечения составляет от нескольких месяцев до (при наличии эффекта) 1,5-2 лет [238, 265]. У всех пациентов в депигментированных пятнах при завершении цикла фототерапии УФВ-лучами выявляется незначительная пигментация, однако полная репигментация очагов отмечается

лишь у некоторых из них [184]. Njoo M.D. et al, 2000, в своем исследовании лишь у 6% пациентов в очагах витилиго через 12 месяцев лечения УФВ-лучами получили полную репигментацию [193]. Показано, что рецидивы дерматоза на протяжении первого года после эффективного лечения УФВ-излучением отмечаются более чем у половины больных [110].

NB-UVB-лучи при витилиго оказались более эффективны и имеют меньше побочных действий, чем PUVA-терапия, к тому же, что также важно, при УФВ-терапии нет надобности покупки фурокумариновых препаратов для приема внутрь, тем самым, она не вызывает у больных такого побочного действия, как тошнота и обходится дешевле [71, 218].

Показано, что фототерапия витилиго УФВ-лучами более эффективна, чем PUVA-терапия: восстановление пигмента на площади более 50% очагов депигментации при УФВ-излучении наблюдалось у 64% больных, при PUVA-терапии – только у 36% [264].

Saram R. et al. (2012) у 56 больных, разделенных на 2 группы, сравнили эффективность NB-UVB-излучения и PUVA-терапии и установили, что эффективность двух методов фототерапии примерно одинакова [220]. Авторы обнаружили, что побочные действия, в частности, зуд, среди больных, получавших УФВ-терапию, был отмечен у достоверно меньшего количества пациентов, чем среди больных, получавших PUVA.

Метаанализ разных видов фототерапии показал, что NB-UVB-излучение дает лучшие результаты лечения и меньше побочных эффектов, чем PUVA-терапия [71].

Эффективность NB-UVB-терапии, сопровождающаяся прекращением прогрессирования дерматоза и усилением репигментации, увеличивается при совместном их применении с системными кортикостероидами [163].

Побочные действия фототерапии отмечаются у небольшой части больных, они зависят от дозы и длительности УФ-облучения, рак кожи встречается редко. Побочные реакции от PUVA-терапии бывают несколько чаще

[71, 82, 269].

В последние годы в терапии больных локализованным витилиго все шире применяется фототерапия с использованием различных лазеров. Ультрафиолетовые лучи (короткая длина волны – 308 нм) излучает монохромный эксимерный лазер, длинноволновое излучение 355 нм – УФ-А лазер Alba 355. Эритему или гиперэритему в области пятен витилиго эти лазеры дают при фотодозе, равной от 2 до 6 минимальных эритемных доз (МЭД). Эксимерный лазер для фокусного лечения локализованных форм заболевания применяется два раза в неделю, а УФА лазер Alba 355 – один раз. Эксимерным лазером проводится, в среднем, 24-48 сеансов, а Alba 355 – 24. Это относительно новые методы фототерапии витилиго и, по данным исследователей, они являются безопасными, хорошо переносимыми и более эффективными, чем другие виды светолечения дерматоза [37, 69, 174, 194].

Исследования показали, что оба вида лазера эффективны при лечении более устойчивого к репигментации сегментарного витилиго, особенно при непродолжительном течении заболевания [49, 194, 174]. Положительные результаты, продолжительностью более 3 месяцев, Alba – 355 лазер получил у 53% больных ограниченным витилиго [69]. В другой работе, исследователи изучили эффективность лазера Alba – 355 у 21 больного с локализованным витилиго: у 20 (95,2%) пациента к концу курса фототерапии были достигнуты положительные результаты, у 17 (81%) из них зафиксирована репигментация более 75% площади очагов депигментации, у 3 (14%) – от 50 до 75% [174].

Эффективность фототерапии, в том числе и лазеров, при сегментарном и других локальных формах витилиго, намного повышается при сочетанном применении ее с топическими лекарственными препаратами, такими как кортикостероиды и блокаторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус) [77, 165].

Медикаментозная терапия витилиго включает применение препаратов различных фармакологических групп, среди которых наиболее часто

назначаются седативные средства, витаминные комплексы, антиоксиданты, препараты, содержащие микроэлементы цинк, медь, иммуностимулирующие средства, печеночные препараты, диетотерапию, однако только иммуносупрессивные препараты (кортикостероиды, метотрексат, ингибиторы кальциневрина, тофацитиниб, руксолитиниб) приносят больным некоторое удовлетворение [18, 43, 89, 126, 232, 256].

В последние годы широкое применение в терапии пациентов с витилиго получают иммуномодулирующие средства, чаще иммунодепрессанты, к наиболее применяемым среди них относятся кортикостероидные средства (ГКС) системного и, в основном, топического действия [28, 238, 266]. ГКС угнетают активность Т- и В-лимфоцитов из-за резкого замедления ими процесса их созревания и дифференцировки, что сопровождается уменьшением продукции лимфоцитами провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-2, IFN- γ . Это приводит в дальнейшем к апоптозу лимфоцитов и уменьшению в крови их количества [57, 148].

Кортикостероидные средства (метилпреднизолон, дексаметазон, преднизолон) в системной терапии витилиго применяются, в основном, для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания, в виде пульс-терапии, чаще всего, в небольшой дозе (2 таблетки 2 дня подряд в неделю), до 3-4 месяцев [148, 206]. Выявлено, что при системной монотерапии кортикостероидными препаратами пигментация в очагах витилиго встречается редко, однако у части больных отмечаются побочные реакции: стафилодермии (чаще всего фолликулиты, акне), увеличения массы тела, редко гипертрихоз, синдром Иценко-Кушинга, атрофия кожи, глаукома, нарушение менструального цикла, остеопороз, сахарный диабет [27, 206]. Сочетание системных кортикостероидов с NB-UVB-фототерапией или метотрексатом способствует задержке прогрессирования дерматоза и хорошей репигментации [164, 228].

В системной терапии витилиго в последние годы начал использоваться новый препарат длительного действия афамеланотид (afamelanotide),

являющийся синтетическим аналогом альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH) [14, 125, 171]. Установлено, что в сыворотке крови и в очагах поражения при витилиго наблюдается уменьшение концентрации α -MSH, что приводит к дефекту в системе меланокортина [123]. Препарат «Scenesse» Clinuvel (Швейцария) применяется в виде подкожного растворяющегося импланта, содержащего 16 мг афамеланотида. Он, связываясь с рецептором меланокортина-1, стимулирует пролиферацию меланоцитов и меланогенез. Это приводит к увеличению содержания меланина в коже и защите ее от УФ-лучей солнца. Lim H.W. et al. (2015), изучили сравнительную эффективность комбинированной терапии (NB-UVB-лучи + афамеланотид), которую получили 28 больных с распространенным витилиго и монолечения NB-UVB-лучами, назначенная 27 больным дерматозом. Исследование показало преимущество сочетанного лечения, при котором репигментация очагов поражений на лице и верхних конечностях после 4 месяцев терапии отмечена в 48,6% случаев, среди больных, принимавших монотерапию NB-UVB – меньше – только у 33,3% пациентов [171]. О положительном влиянии комбинированной терапии афамеланотида в сочетании с УФВ-излучением на клиническое течение витилиго показано в работе Grimes P. и соавт. (2013) и Minder E.I. с соавт. (2017) [125, 183].

Побочное действие афамеланотида в процессе лечения проявилось гиперпигментацией нормальной кожи, тошнотой и болью в животе [98, 125].

Расширяется круг исследований по изучению эффективности других иммуномодуляторов в лечении распространенного витилиго, в частности такого мощного иммуносупрессора, как метотрексат [45, 49, 50, 119, 229]. Так, Singh H. и соавт. (2015) в рандомизированном клиническом исследовании изучили сравнительную эффективность метотрексата и дексаметазона у 50 больных несегментарным витилиго, получивших лечение иммуносупрессантами в течение 6 месяцев. Метотрексат назначался в дозе 10 мг 1 раз в неделю, дексаметазон – 2,5 мг два дня в неделю. Наблюдения продемонстрировали

примерно одинаковую результативность обоих препаратов, достигших репигментацию в 75-80% случаев [229]. В другом исследовании, авторы, назначив метотрексат больному с генерализованным витилиго (депигментация охватывала 40% кожного покрова), после 11 месяцев лечения отметили положительный результат репигментации на 90% площади поражения очагов, при этом побочных реакций у больного не наблюдалось [119]. В исследовании Тавитовой А.Р. и Ломоносова К.М. (2022) доказана эффективность комплексного лечения больных с распространенным витилиго с использованием метотрексата. Под наблюдением авторов находились 77 больных с прогрессирующим витилиго. 39 больным проведено комбинированное лечение УФБ-фототерапии (311 нм) в сочетании с метотрексатом, 38 пациентам – монотерапия УФБ-облучением, продолжительность курса лечения составила 4 месяца. После окончания лечения положительный результат получен у 72% (n = 28) больных, получивших сочетанное лечение, при монотерапии УФБ – достоверно меньше – у 53% (n = 20). При комбинированном лечении выраженный клинический эффект (репигментация на площади 51 – 95% очагов поражения) отмечен у 12 (31%) больных, умеренный (репигментация – 25 – 50%) – у 16 (41%), при УФБ- фототерапии – соответственно у 4 (11%) и 16 (42%) [49].

Топические ГКС – основные средства наружной терапии локального витилиго [28, 112, 238]. Клобетазол, бетаметазона дипропионат, халцинонид, обладающие высокой степенью фармакологической активности – I класс (очень сильные), метилпреднизолон (адвантан), бетаметазона валеарат (целестодерм), флуоцинолон (флуцинар, синафлан), мометазон (мезодерм, тетрадерм), триамцинолон (фторокорт, аристокорт А, кеналог) - II класс (сильные)– самые частые при витилиго топические ГКС [112, 150, 238]. Взрослым используются топические ГКС очень высокой или высокой степени активности, детям – умеренной или высокой степени активности [112, 134]. Препараты применяются для смазывания очагов поражения в составе кремов, мазей или лосьонов, а также

в виде внутриочаговых инъекций [77, 134, 238]. Продолжительность наружной терапии кортикостероидами зависит от ее эффективности и составляет от 4 до 6 месяцев и более [238, 257]. Она наиболее успешна в лечении очагов витилиго, расположенных на коже лица, головы и шеи [77, 134]. Очаги поражения при локализации на коже тела, половых органов и, в особенности, на коже верхних и нижних конечностей под влиянием наружных кортикостероидных средств пигментируются слабо [103, 134]. Относительно лучше поддаются лечению недолго существующие очаги дерматоза [257]. Лучшие результаты получаются при комбинированном лечении локализованных форм витилиго топическими ГКС в сочетании с фототерапией и ингибиторами кальциневрина [134, 257, 77].

Внутрикожные или подкожные введения кортикостероидных средств в очаги поражения с успехом используются при лечении таких заболеваний кожи, как очаговая алопеция, келоидные рубцы, псориаз ногтей, узловатая почесуха [20, 48, 88, 190], а при некоторых дерматозах, в частности, при гнездной алопеции, они являются препаратами выбора [22, 25, 88, 202]. Наиболее часто для внутрикожного введения применяются триамцинолон и дипроспан, однако исследований об их эффективности при лечении витилиго немногочисленно [147, 250, 252].

Kandil E., еще в 1970 году показал эффективность внутриочагового введения триамцинолона ацетонида у пациентов с локализованным витилиго, при этом автор не зарегистрировал случаев системного влияния препарата [147]. Однако, в те же годы, другие исследователи при лечении больных с ограниченными формами дерматоза не выявили превосходства внутрикожных инъекции триамцинолона от плацебо [250].

В работе Wang E. et al. (2014) продемонстрирована эффективность комбинированного лечения больных сегментарным витилиго внутрикожными инъекциями триамцинолона ацетонида в сочетании с УФВ-терапией и наружным применением крема, содержащего клобетазол. У больных, в среднем через 4 месяца сочетанного лечения, отмечена репигментация 80-90% площади

депигментированных очагов [252].

Побочные действия от внутрикожных ГКС у некоторых больных проявились болью в месте введения препаратов, телеангиэктазией, редко гипо- и гиперпигментацией или атрофией кожи.

Среди топических препаратов иммуносупрессивного действия второе по частоте место в лечении локализованного витилиго занимают ингибиторы кальциневрина, среди которых, в основном, используются такролимус и пимекролимус [38, 84, 108]. Эти лекарственные средства подавляют функцию кальциневрина, который активирует процесс созревания Т-лимфоцитов, что приводит к уменьшению синтеза способствующих повреждению меланоцитов провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИФН- γ) [165, 243]. Исследованиями установлено, что ингибиторы кальциневрина способствуют также мигрированию меланоцитов [39, 165]. Наружными средствами (кремы или мази), содержащими такролимус (0,1% - для взрослых, 0,03% - для детей) или пимекролимус (1%), смазывают очаги поражения два раза в день, лечение продолжается, в среднем, до 3-4 месяцев.

Выявлено, что монотерапия локализованного витилиго ингибиторами кальциневрина достигает удовлетворительных результатов лучше при расположении очагов на лице, голове, шее; у такролимуса эффективность несколько выше, чем у пимекролимуса [165, 243]. Следует отметить, что Lee J. H. и соавт. (2019), проведя анализ ранее проведенных исследований (метаанализ), установили, что в большинстве работ выявленная эффективность ингибиторов кальциневрина, составившая репигментацию 25% и более площади депигментированных очагов, была достигнута у 55% взрослых больных ограниченным витилиго, выше – при расположении очагов на лице – у 73,1% пациентов. У детей показатели были лучше: площадь репигментации 25% и более отмечена у 66% из них, а у 31,7% – репигментация достигнута на площади 75% и более очагов витилиго [165].

Побочные местные реакции возникали у части больных, чаще в первые

дни использования топических блокаторов кальциневрина, и проявились они непродолжительной эритемой, чувством жжения и зудом. При длительном применении препаратов некоторые пациенты жаловались на головные боли, кашель, незначительную лихорадку, у некоторых больных выявляли фарингит, бронхиальную астму [84, 134, 112, 165].

Некоторые исследователи при изучении сравнительной эффективности топических ГКС и ингибиторов кальциневрина при витилиго не выявили значимой разницы между препаратами обеих групп [90, 134]. Так, Но N. et al. (2011) у 100 больных с витилиго установили, что топический клобетазол и такролимус показали примерно одинаковые результаты лечения. Продолжительность лечения составила 6 месяцев [134].

В 2005 году Coskun B. и соавт., 10 больным с ограниченными формами витилиго провели наружное лечение клобетазолом и пимекролимусом. Препараты показали одинаковую эффективность [90].

В ряде работ выявлена лучшая эффективность топических ГКС [167, 150]. Так, Lere V. et al., 2003, установили, что среди пациентов с локальным витилиго мазь клобетазол дал репигментацию, в среднем, в 49% случаев, а мазь такролимус – в 41% [167].

Лучшие результаты при локальных формах витилиго получаются при совместном применении фототерапии с ингибиторами кальциневрина или топическими ГКС [108]. Установлено, что топическое применение ингибиторов кальциневрина после завершения фототерапии достоверно уменьшает риск развития рецидивов витилиго [84].

Топические производные витамина D, наиболее часто такальцитол или кальципотриол, применяются для наружного лечения витилиго. Препараты витамина D действуют на местный иммунитет, оказывая замедляющий эффект на функциональную активность Т-клеток: они блокируют Т-клетки и замедляют синтез ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-а, ИФН-γ цитокинов. Они также влияют на созревание и дифференцировку меланоцитов [76]. Единого мнения об эффективности

аналогов витамина D в терапии больных с витилиго к настоящему времени нет. В работах некоторых ученых продемонстрирована хорошая эффективность комплексного лечения витилиго с использованием кальципотриола с NB-UVB, PUVA-терапией или топическими стероидами [107, 153], другие исследователи не выявили улучшения репигментации от этого препарата [65]. Большинство исследователей склоняются в сторону лучшей эффективности сочетанного лечения дерматоза препаратами, содержащими соединения витамина D, с препаратами других групп [65, 107].

В последнее десятилетие благодаря появлению новых препаратов из группы иммуносупрессоров, таких, как тофацитиниб, руксолитиниб (джакави), которые используются для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, наблюдается прогресс в лечении витилиго [41, 226, 227, 256]. Тофацитиниб и другие ингибиторы JAK произвели революцию в лечении витилиго [83, 91, 155, 209]. Их можно использовать совместно с другими средствами или методами лечения, в частности, с фототерапией.

L. Liu и соавт. в 2014-2017 гг. наблюдали 10 взрослых больных витилиго, получавших в течение 3 месяцев тофацитиниб внутрь. У 5 больных отмечалась положительная динамика, причем у всех у них очаги витилиго располагались на открытых участках тела. Эффективность ингибиторов JAK возрастает при использовании с другими методами лечения, в частности с фототерапией или естественным солнечным излучением [173].

B. Rothstein и соавт. (2017) у 12 взрослых пациентов с витилиго, с преимущественным поражением кожи лица, провели топическое лечение 1,5%-ым кремом руксолитиниб 2 раза в день. Препарат показал хорошую эффективность: у всех больных к 20-й неделе лечения на лице отмечена репигментация 23% поверхности депигментированных пятен, у 4 больных на 76-й неделе лечения – 75%. Побочные реакции были незначительными и проявились в виде эритемы, гиперпигментации, и преходящих высыпаний [213].

Изучение эффективности руксолитиниба на 600 взрослых больных

вителиго выявило значительное улучшение индекса VASI на 75% от исходного уровня к 24-й неделе лечения у 30% больных, а к 52-й неделе – у 50%; VASI90 к 24-й неделе отмечено у 15% больных, к 52-й неделе – у 30% [256].

Ингибиторы янус-киназ блокируют действие внутриклеточных янус-киназ - ферментов, которые активируют многие цитокины, участвующие в развитии иммунного и воспалительного ответов [132, 182, 200, 230]. Тофацитиниб – системный препарат, блокирует ферменты, тем самым ослабляет передачу сигналов цитокинами, руксолитиниб – местный ингибитор протеин-тирозинкиназы [135, 157, 212]. Руксолитиниб (джакави) – крем для местного применения, получил одобрение FDA в июле 2022 года, в 2023 году – Европейским агентством по лекарственным средствам [137, 256].

Отсутствие в аптеках, высокая стоимость (цена 1 тубика крема руксолитиниба выше 1000 долларов) являются препятствием для широкого использования этих препаратов в практике дерматовенерологов.

Хирургические методы лечения вителиго носят трудоемкий характер и проводятся больным с сегментарным вителиго, или при локализации несегментарного вителиго на небольших участках (до 3% площади кожного покрова), или в областях, которые, как правило, плохо репигментируются (например, тыльная сторона пальцев, лодыжки, лоб, линия роста волос), при этом течение заболевания, по крайней мере, на протяжении 2 лет должно носить стабильный характер, без прогрессирования [46, 145]. Feetham H.J. et al. (2012) ретроспективным методом изучили эффективность разных методов хирургического лечения больных вителиго, в которых было проведено, в общем, 600 трансплантаций. Установлено, что выживаемость трансплантатов отмечена в 87% случаев, в которых наблюдалась удовлетворительная репигментация (более 50% площади депигментации) [115].

Таким образом, предложено огромное количество средств и методов лечения вителиго, однако их эффективность, особенно при распространенных формах дерматоза, не вызывает удовлетворения ни у больных, ни у врачей.

Нами впервые в странах СНГ при лечении пациентов с витилиго использованы лекарственные средства пигментин и хлорметина гидрохлорид (КНР). Пигментин, в состав которого входят 11 растений, произрастающих в Китае, обладает фотосенсибилизирующим действием, улучшает меланогенез, положительно влияет на микроциркуляцию. Препарат производится в виде таблеток для перорального применения. Показаниями для его использования являются витилиго и очаговая алопеция.

Хлорметина гидрохлорид представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, выпускается в виде настойки, используется топически для смазывания очагов витилиго.

В ряде работ показана эффективность пигментина и хлорметина гидрохлорида при гнездной алопеции [22, 25]. Имеются единичные работы тезисного характера, в которых сообщается об успешном применении этих препаратов при витилиго [23, 32], однако в них обследовано небольшое количество пациентов, нет отдаленных результатов лечения, не отражены вопросы влияния препаратов на патогенетические факторы дерматоза.

Таким образом, анализ литературы показал, что во многих странах частота витилиго увеличивается, патогенез дерматоза не раскрыт полностью, лечение торпидное, но в последние годы обнадеживающее.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболеваемость витилиго исследована по обращаемости пациентов в дерматовенерологические организации г. Душанбе в 2016-2020 гг. в сравнении с 2000-2004 гг. Клинико-лабораторное исследование и лечение получили 142 больных, страдавших витилиго.

2.1. Общая характеристика пациентов с витилиго

Возраст 142 больных, из них 63 (44,4%) мужчины, 79 (55,6%) женщины, колебался от 15 до 66 лет (рисунок 2.1).

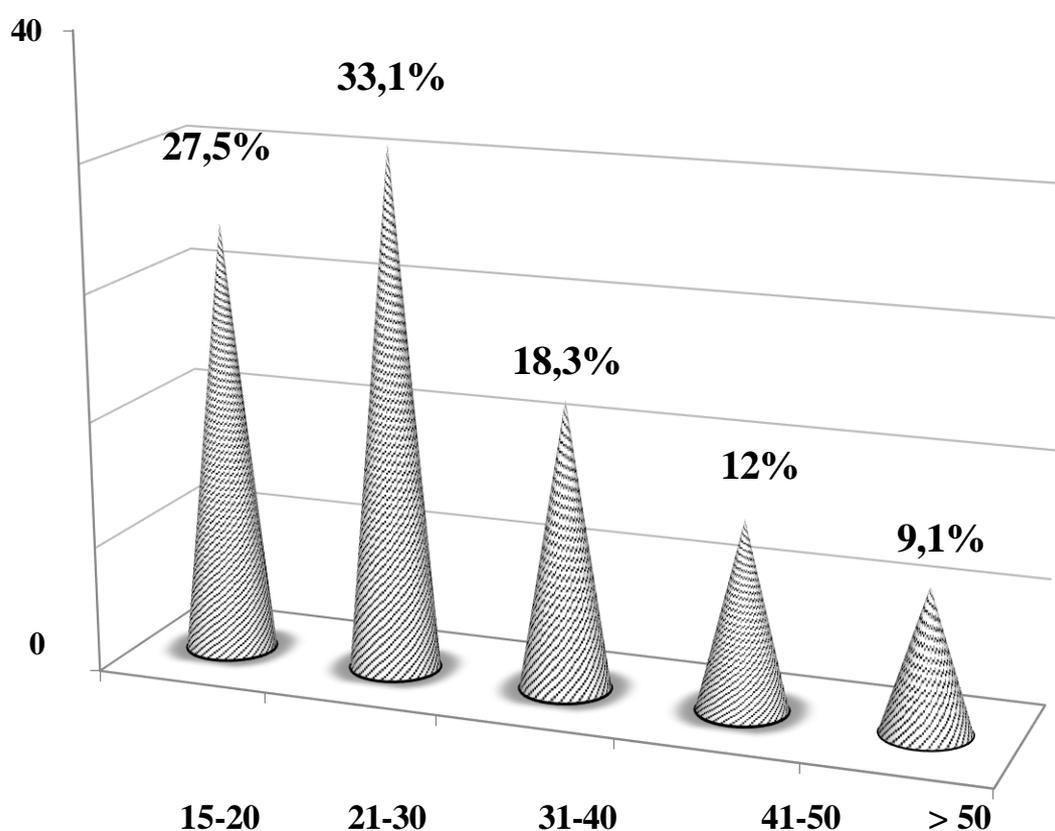


Рисунок 2.1. - Распределение больных витилиго по возрасту.

Как видно (рисунок 2.1.), большинство пациентов были в возрасте 15-20 и 21-30 лет – 86 (60,6%) человек: соответственно 39 (27,5%) и 47 (33,1%) больных.

В этих возрастных градациях было 36 (57,1%) из 63 обследованных мужчин и 50 (63,3%) из 79 – женщин. В возрасте 15-30 лет женщин было больше, чем мужчин (в обеих группах в 1,4 раза, $P < 0,05$): в возрасте 15-20

лет – соответственно 23 (16,2%) и 16 (11,3%), в возрасте 21-30 лет – 27 (19%) и 20 (14,1%). В средних и старших возрастных группах число мужчин и женщин было примерно одинаковым. В возрасте 31-40 лет находилось 26 (18,3%) больных: мужчин и женщин одинаковое количество – по 13 (9,2%). В возрасте старше 40 лет было 30 (21,1%) больных: мужчин – 14 (9,8%), женщин – 16 (11,2%). В среднем возраст пациентов с витилиго составил $30,3 \pm 1,5$ лет: у мужчин – $30,9 \pm 1,7$ лет, у женщин – $29,7 \pm 1,6$ лет.

Начало (дебют) дерматоза у больных возник в разные возрастные периоды (рисунок 2.2).

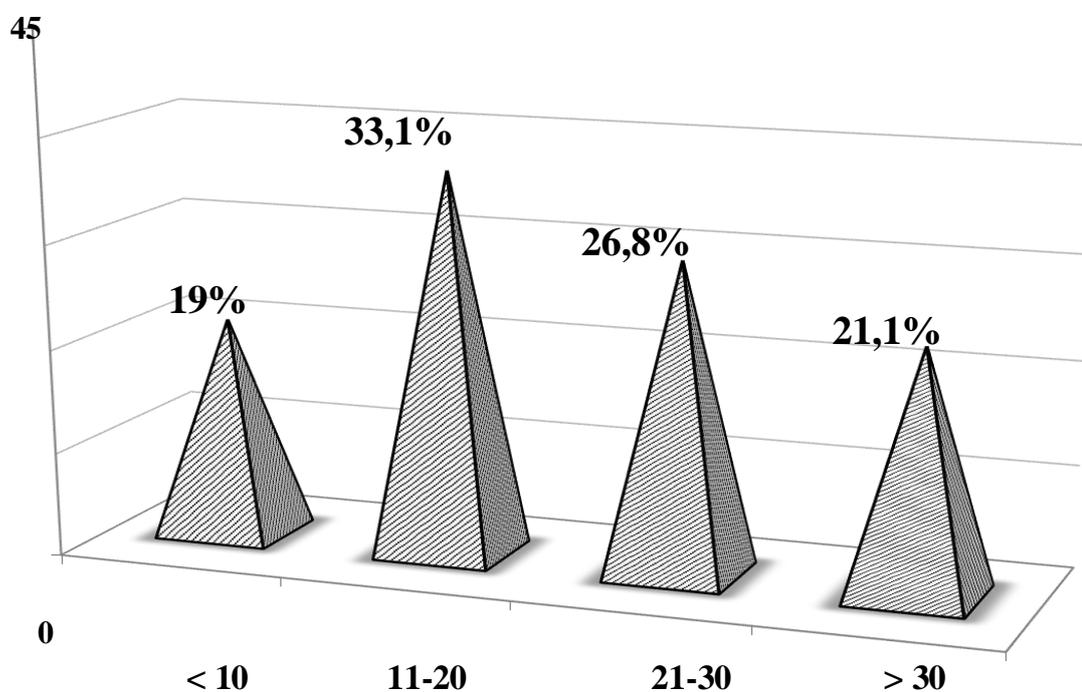


Рисунок 2.2. - Дебют витилиго у больных.

Как видно из рисунка 2.2, первые пятна витилиго у 27 (19%) пациентов появились на коже в первые 10 лет жизни, в период от 11 до 20 лет – у 47 (33,1%), от 21 до 30 лет - у 38 (26,8%), старше 30 лет – у 30 (21,1%). Возраст дебюта витилиго у больных составил, в среднем $19,5 \pm 1,7$ лет: в младшей возрастной группе (1-10 лет) – $6,3 \pm 0,6$, в когорте 11-20-летних – $15,4 \pm 1,1$, 21-30-летних – $24,7 \pm 1,2$, больше 30 лет – $37,8 \pm 1,4$.

Таким образом, у большинства пациентов – 74 (52,1%) – начало (дебют) витилиго наблюдалось в первые 20 лет жизни, чаще – в возрасте 11-20 лет (у 33,1% больных), старше 30 лет – у 21,1%. Среди больных в возрасте до 20 лет дебют витилиго отмечался в 1,9 ($P < 0,02$) чаще, чем в возрасте 21-30 лет и в 2,5 раза ($P < 0,02$) – чем среди больных старше 30 лет.

Витилиго больные страдали от 3-4 недель до 30 и более лет (рисунок 2.3).

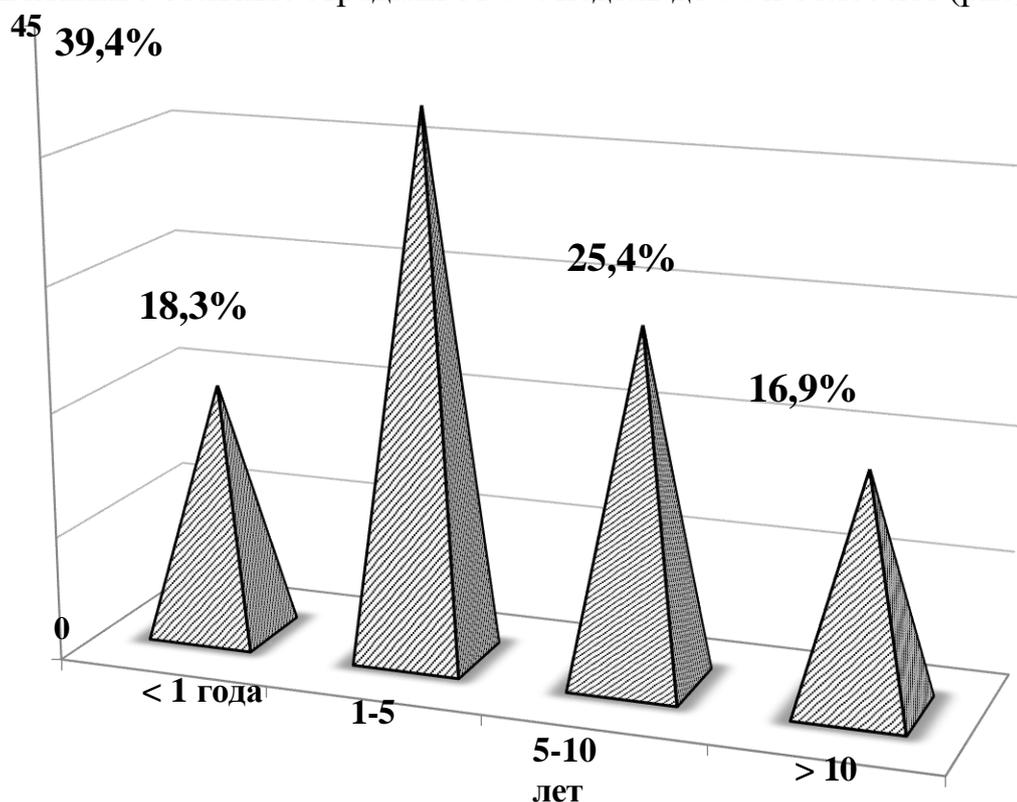


Рисунок 2.3. - Продолжительность болезни у больных витилиго

Как видно (рисунок 2.3), до 1 года витилиго болели 26 (18,3%) больных, 56 (39,4%) – 1-5 лет, 36 (25,4%) – 5-10 лет, 24 (16,9%) – больше 10 лет. Количество пациентов с длительностью дерматоза от 1 до 5 лет было соответственно в 2,1 ($P < 0,02$), 1,6 ($P < 0,05$) и 2,3 ($P < 0,02$) раза больше, чем больных, страдавших витилиго до 1 года, от 5 до 10 лет и больше 10 лет. Социальный статус пациентов с витилиго указан в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Социальный статус пациентов с витилиго

Социальное происхождение	Количество больных					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Учащиеся, студенты	16	11,3	22	15,5	38	26,8

Продолжение таблицы 2.1

Предприниматели	19	13,4	12	8,4	31	21,8
Служащие, военнослужащие	15	10,6	13	9,1	28	19,7
Временно не работающие	13	9,2	9	6,3	22	15,5
Домохозяйки	-	-	23	16,2	23	16,2
Итого	63	44,4	79	55,6	142	100

Данные таблицы 2.1 показывают, что социальный статус пациентов и их количество был разным. Больше всех было студентов, учащихся средних специальных учебных заведений и старших классов средних школ, на 35,7% ($P < 0,05$) превосходившие количество служащих и военнослужащих, на 72,7% ($P < 0,05$) – временно не работающих, на 65,2% ($P < 0,05$) – домохозяек и на 22,6% предпринимателей. На втором месте предприниматели, они на 40,9% ($P < 0,05$) превосходили временно не работающих, на 34,8% ($p < 0,05$) – домохозяек и на 10,7% – служащих и военнослужащих. Служащих, военнослужащих, временно не работающих и домохозяек было примерно одинаковое количество.

2.2. Методы лабораторных исследований

Исследованы кровь, моча на клинический анализ, наличие яиц гельминтов, простейших в кале, РПГА, ИФА на ВИЧ и гепатиты, иммунологические показатели.

У всех больных проводилось исследование очагов поражения на коже с помощью лампы Вуда. Люминесцентное освещение, которое излучает лампа Вуда, позволяет лучше увидеть депигментированные участки у больных с более светлой кожей. Кроме этого, лучи лампы Вуда способствуют установлению стадийности витилиго: у больных вокруг депигментированных очагов с четкими границами в стадии прогрессирования заболевания в некоторых местах не пораженной кожи отмечаются участки незначительного просветления, которые при естественном освещении не заметны. Также люминесцентное освещение позволяет увидеть частичное просветление волос, не заметное при естественном свете. Для выявления обесцвеченных пушковых волос, наряду с лампой Вуда, применялась лупа.

Иммунологические и биохимические исследования выполнены в лабораториях иммунологии и биохимии Республиканского диагностического центра. Колориметрическим методом (IFCC) в крови больных определен уровень цинка и меди, иммунофлуоресцентным – показатели клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD19-лимфоциты), иммуноферментным (ИФА) – иммуноглобулины (А, М, G) и цитокины (ФНО-а, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), ЦИК – по Ю.А. Гриневичу и А.И. Алферову (1981).

Контрольная группа состояла из 30 здоровых лиц, возраст которых колебался от 18 до 60 лет.

Генетика витилиго у пациентов изучена с использованием генеалогического метода. Среди родственников в 3-х поколениях больного (родители, дети, братья, сестры, бабушки, дедушки, дяди и тети по линии папы и мамы) проведен осмотр и сбор подробного анамнеза с целью выявления у них признаков витилиго.

Для выяснения тяжести заболевания при распространенных формах мы использовали индекс распространенности витилиго (VASI), предложенный Hamsavi et al. в 2004 году [117]. Во всех анатомических зонах поверхности тела больных при помощи индекса VASI определяли площадь поражения (депигментации) кожи в процентном выражении от 0 до 100%. В каждой анатомической зоне применяется «правило ладони», согласно которому ладонь и волярная поверхность пальцев эквивалентны 1% от общей поверхности тела. Поверхность тела условно делится на пять отдельных и взаимно исключающих друг друга зон: кисти, верхние конечности (без кистей), туловище, нижние конечности (кроме стоп) и стопы. Подмышечные области отнесены к верхним конечностям, а ягодицы и паховая область – к нижним.

Индекс VASI для каждой из указанных анатомических зон определяется отдельно с учетом степени распространенности депигментации в пределах одной ладони по следующей формуле:

$$\text{Индекс VASI анатомической зоны} = a_1 \times b_1 + \dots + a_n \times b_n,$$

где a_1, \dots, a_n – процент поражения в пределах единицы измерения (т.е.

ладони), b_1, \dots, b_n – процент остаточной депигментации в пределах каждой ладони, n – количество единиц измерения (ладоней) в каждой анатомической зоне

Индекс VASI всего тела = VASI кистей + VASI верхних конечностей + VASI туловища + VASI нижних конечностей + VASI стоп.

У больных локализованными формами витилиго площадь депигментации в очагах поражения измерялась при помощи линейки.

Определение уровня пигментации кожи указано в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Уровень пигментации кожи

100%	Полное отсутствие пигмента в коже
90%	Наличие единичных включений пигмента
75%	Площадь отсутствия пигмента превышает площадь здоровых участков
50%	Площадь пигментированных и депигментированных областей кожи примерно одинакова
25%	Площадь депигментированных областей уступает площади нормальной кожи
10%	Наличие единичных очагов депигментации

2.3. Методы лечения пациентов с витилиго

Лечение пациентов с витилиго проводилось в амбулаторных условиях, однако некоторым из них (в основном с распространенными клиническими вариантами дерматоза) обследование и лечение в течение 2 -3 недель проведено в стационарных условиях. Многие пациенты до обращения к нам, в течение продолжительного времени неоднократно лечились у врачей дерматовенерологов, врачей других специальностей, разных целителей, но безрезультатно или с незначительным эффектом.

Мы провели клинико-лабораторное сравнение эффективности 4 способов лечения, которые были применены в терапии больных витилиго. Были образованы 4 группы, в которых по тяжести и длительности дерматоза было примерно одинаковое количество пациентов. Первая группа состояла из 30 больных, вторая и третья – по 35 каждая, четвертая – из 42.

1- я группа (сравнения 1), в которую вошли 8 (26,7%) больных с относительно легким течением витилиго (I степень тяжести), 17 (56,7%) – со

средней степенью тяжести заболевания (II степень тяжести), 5 (16,7%) – с III (тяжелая степень течения), получила препараты, наиболее часто назначаемые при витилиго: седативные средства, препараты меди, цинка, витамина Д, а также УФоблучение.

Из седативных препаратов применялись новопассит или афобазол (один из них) в течение 20-30 дней в виде таблеток (по 1 т 3 раза в день); эссенциальные микроэлементы [медь в виде раствора сульфата меди в течение 2 месяцев (по 20-25 капель 3 раза в день) и цинк в виде препарата цинктерал в продолжение 3 месяцев (1 таблетка, в течение дня 3 раза)]; витамин Д (холекальциферол) в течение 1 месяца, по 1 таблетке 1 раз в день, повторный прием – через 2 месяца.

Очаги локального витилиго 3 раза в неделю облучались УФБ-лучами. За 1-2 часа до процедуры очаги депигментации смазывались меланоцилом (methoxalen) или аммифурином (топические фурукумарины). Вечером местно применялся клобетазол в виде мази или крема. Курс лечения продолжался от 3 до 6 и более месяцев.

ПУВА-терапия при генерализованном витилиго использовалась 2-3 раза в неделю в продолжение 5-6 месяцев. За 1,5-2 часа до процедуры пациенты получали 3-4 таблетки меланоцила или аммифурина. Вечером очаги витилиго смазывали клобетазолом.

2-й группе (сравнения 2), состоявшей из 35 пациентов [9 (25,7%) – с легкой формой витилиго, 17 (48,6%) – с II-ой степенью тяжести, 9 (25,7%) – с III-й], проведено сочетанное лечение (традиционные средства + метипред, метилпреднизолон). Метипред назначался по схеме: 8 таблеток (4 т – в 7-7³⁰ часов, 4 т – в 10-10³⁰) одну неделю. Затем, еженедельно прием препарата уменьшали на 1 таблетку. Лечение метипредом продолжалось 6-7 недель.

3-й группе (сравнения 3) [35 больных: 9 (25,7%) – с легким, 17 (48,6%) – со средним, 9 (25,7%) – с тяжелым течением витилиго] – назначена смешанная терапия (традиционные препараты, пигментин, хлорметина гидрохлорид). Пигментин больные получали по 4 таблетки внутрь 3 раза в день. Курс лечения 3 месяца. Утром и в обед пятна витилиго смазывали раствором хлорметина

гидрохлорид. Через 2-3 дня в этих местах возникала ярко-красная эритема – контактный дерматит. В последующем очаги поражения смазывались раствором 1 раз в день. Вечером на очаги применялся клобетазол. Местное лечение проводилось в зависимости от эффективности репигментации в течение 3-6 и более месяцев.

4-я группа (основная) состояла из 42 больных. В ее составе были с I степенью тяжести витилиго 9 (21,4%) пациентов, с II - 18 (42,9%), с III - 15 (35,7%). Пациенты основной группы получили системные препараты традиционного лечения, метилпред и пигментин в сочетании с топическими хлорметина гидрохлоридом и клобетазолом. Фототерапия не проводилась.

Больным с сопутствующими заболеваниями, после консультации специалистов, дополнительно назначались соответствующие препараты.

Нами проводилась оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения. Непосредственные или ближайшие результаты лечения изучались через 3-9 месяцев от его начала, отдаленные – на протяжении 2 лет.

Результаты исследования статистически обрабатывались при помощи соответствующих программ «Statistica 10.0 для Windows» [StatSoft Inc., USA].

Абсолютные значения были представлены в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Качественные показатели были представлены в виде долей (%). Сравнение абсолютных значений проводили по критерию Стьюдента. Множественные сравнения качественных показателей – по критерию X^2 для произвольных таблиц, а парные – по критерию X^2 для таблиц 2x2. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКА ВИТИЛИГО

3.1. Заболеваемость витилиго у населения г. Душанбе

Первичная заболеваемость витилиго населения г. Душанбе и его удельный вес в структуре заболеваний кожи изучены путем анализа статистических документов (учетная форма № 036) кожно-венерологических учреждений (КВУ) [городской центр кожных и венерических болезней (ГЦКВБ), городская клиническая больница кожных и венерических болезней (ГКБКВБ) и Республиканский клинический центр кожных и венерических болезней (РКЦКВБ)] за 5-летний период: с 2016 до 2020 гг., в сравнении с данными 2000-2004 гг.

Заболеваемость витилиго среди жителей г. Душанбе по данным обращаемости в кожно-венерологические учреждения столицы за первые 5 лет нового столетия – с 2000 до 2004 гг., отражена в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Заболеваемость витилиго по данным обращаемости в КВУ г. Душанбе в 2000-2004 годы.

Показатель	Всего	М	Ж
Больные, впервые обратившиеся в КВУ Больные витилиго	31 834 – 100%	15 176 – 47,7%	16 658 – 52,3%
	1392 - 4,4%	618 - 4,1%	774 - 4,6%
Дети (от 1 до 14 лет) Больные витилиго	10 415 - 32,7%	5002 – 48,0%	5413 – 52,0%
	498 - 4,8%	226 - 4,5%	272 - 5,0%
Взрослые (15 лет и старше) Больные витилиго	21 419- 67,3%	10 174 – 48,7%	11 245 -51,3%
	894 - 4,2%	392 - 3,8%	502 – 4,5%
От 15 до 20 лет Больные витилиго	4143 – 19,3%	1837 – 8,6%	2306 – 10,8%
	217 - 5,2%	85 - 4,6%	132 - 5,7%
От 21 до 30 лет Больные витилиго	6755 – 31,5%	3267 – 15,2%	3488 – 16,3%
	335 - 4,9%	145 - 4,4%	190 - 5,4%
Старше 30 лет Больные витилиго	10521 – 49,1%	5070 – 23,7%	5451 – 25,4%
	342 - 3,2%	162 - 3,2%	180 - 3,3%

Как видно из данных таблицы 3.1 в период с 2000 по 2004 годы в КВУ г. Душанбе с разными заболеваниями кожи зарегистрированы 31 834 впервые обратившихся за специализированной медицинской помощью больных. В течение одного года обратилось, в среднем, 6366,8 больных. Это составило 1,7% от всего населения г. Душанбе (в 2000-2004 гг. в г. Душанбе проживало, в

среднем, 590 000 человек). Среди всех впервые зарегистрированных больных взрослые (возраст от 15 лет и старше) составили 21 419 (67,3%) человек, дети (возраст от 1 до 14 лет) – 10 415 (32,7%), взрослых было в 2,1 раза больше, чем детей. Женщин было на 10% больше, чем мужчин: соответственно 16 658 (52,3%) и 15 176 (47,7%) больных. Общее количество больных витилиго, которые в течение указанных 5 лет впервые обратились в дерматовенерологические учреждения города, составило 1392 человека, в среднем, 278,2 случаев в год.

Первичная заболеваемость витилиго вычислялась по общепринятой в медицинской статистике формуле: $ПЗ = ЧЗ \times 100000 / СЧН$, где ПЗ – первичная заболеваемость, ЧЗ – число впервые зарегистрированных случаев в год, СЧН – среднегодовая численность населения.

ЧЗ витилиго в 2000-2004 гг. г. Душанбе составила, в среднем, 278,2 случаев в год, СЧН в г. Душанбе в 2000-2004 гг. была, в среднем, 590 000.

$ПЗ = 278,2 \times 100\ 000 / 590\ 000 = 47,1$. Таким образом, в г. Душанбе в 2000-2004 годы ПЗ витилиго в год составила, в среднем, 47,1 на 100 000 населения.

Среди впервые выявленных в течение 5 лет больных витилиго ($n = 1392$) мужчин было 618 (44,4%) человек, женщин – на 25% больше – 774 (55,6%). Удельный вес витилиго в структуре всех первично зарегистрированных заболеваний кожи в 2000 по 2004 годы составил 4,4%: на долю мужчин, больных витилиго, приходится 1,9%, на долю женщин – 2,5%. Детей, больных витилиго, выявлено 498 (35,8%) человек, взрослых – 892 (64,2%). Удельный вес заболевания в структуре дерматозов у детей был на 14,3% больше, чем у взрослых: соответственно 4,8% и 4,2%. За 5 исследованных лет взрослых с витилиго выявлено в 1,8 раза больше, чем детей. Это связано с тем, что общее количество первично-обратившихся взрослых больных за этот период было в 2 с лишним раза больше, чем детей (таблица 3.1.). Удельный вес витилиго в структуре заболеваний кожи среди всех обратившихся впервые мужчин составил 4,1%, среди женщин - на 12,2% больше – 4,6%. Среди детей девочек с витилиго было выявлено больше (на 20,3%), чем мальчиков: соответственно 272 (54,6%) и 226 (45,4%) больных.

Удельный вес витилиго в структуре первично зарегистрированных за 5 лет дерматозов среди девочек составил 5,0%, среди мальчиков – 4,5%.

В 2000-2004 годы среди взрослых количество женщин, первично зарегистрированных в КВУ, было на 10,5% больше, чем мужчин: соответственно 11 245 (51,3%) и 10 174 (48,7%). Среди 894 вновь выявленных в течение 5 лет взрослых больных витилиго лиц женского пола было на 28,3% больше, чем мужского: соответственно 502 (56,2%) и 392 (43,8%) больных. Частота витилиго в структуре заболеваний кожи среди женщин составила 4,5%, среди мужчин – 3,8%: у женщин больше, чем у мужчин на 18,4%.

В возрастной группе от 15 лет до 20 лет с различными заболеваниями кожи находились 4143 больных, что составило 19,3% из всех взрослых больных, первично-зарегистрированных за отчетный период в КВУ г. Душанбе. Женщин было на 25,5% больше, чем мужчин: соответственно 2306 (55,7%) и 1837 (44,3%) больных. Среди общего числа взрослых, больных разными дерматозами ($n = 21\ 419$), обратившихся впервые в КВУ в 2000-2004 гг., доля женщин в возрасте 15-20 лет составила 10,8%, мужчин – 8,6%. От общего количества женщин ($n = 11\ 245$) и мужчин ($n = 10\ 174$) женщины в возрасте 15-20 лет составили 20,5%, мужчины – 18,1%. За 5 лет выявлено 217 больных витилиго в возрасте 15-20 лет. Это составило 24,3% из всех взрослых больных витилиго, 1% – от общего количества больных разными дерматозами, впервые обратившимися в КВУ за 5 лет (2000- 2004 гг.). Количество женщин с витилиго в этом возрастном промежутке было намного больше (на 55,3%), чем мужчин: соответственно 132 (60,8%) и 85 (39,2%) больных. Удельный вес витилиго в структуре дерматозов в этой группе составил 5,2%: среди женщин он был на 24% больше, чем у мужчин: соответственно 5,7% и 4,6%. Из общего числа больных в этой возрастной группе ($n = 4143$) женщины, больные витилиго, составили 3,2%, мужчины – 2%. Из общего числа женщин ($n = 502$) и мужчин ($n = 392$), больных витилиго, пациенты в возрасте 15-20 лет составили соответственно 26,3% и 21,7%, из общего числа взрослых больных витилиго ($n = 894$) – 14,8% и 9,5%.

Данные таблицы 3.1 показывают, что количество больных с различными

дерматозами в возрасте 21-30 лет, обратившихся впервые в 2000-2004 гг. в КВУ г. Душанбе, составило 6755 человек – 31,5% от общего количества впервые зарегистрированных в эти годы больных разных возрастных групп. Мужчин и женщин было примерно одинаковое количество: соответственно 3267 (48,4%) и 3488 (51,2%) больных. Больных витилиго выявлено 335 человек, что составляет 5% среди первично обратившихся в этой возрастной группе пациентов, 1,6% среди всех взрослых больных, обратившихся впервые в КВУ за 5 лет и 37,5% среди всех взрослых больных витилиго. Женщины с витилиго в этом возрасте чаще обращаются к врачам дерматовенерологам, чем мужчины на 31%: соответственно 190 (56,7%) и 145 (43,3%) больных. Частота витилиго среди всех дерматозов у женщин составляет 5,4%, у мужчин – на 22,7% меньше – 4,4%.

Среди взрослых больных с разными заболеваниями кожи, впервые обратившихся в 2000-2004 гг. в КВУ г. Душанбе, почти половину составили пациенты в возрасте старше 30 лет – 10 521 (49,1%) человек, 33,1% – от всех больных разных возрастов, первично-зарегистрированных в КВУ за 5 лет. Количество мужчин и женщин было примерно одинаковое количество: соответственно 5070 (48,2%) и 5451 (51,8%) больных. Больные витилиго составили 342 человека – 38,3% от общего за эти годы количества взрослых больных витилиго. Женщин и мужчин, больных дерматозом, было примерно одинаковое количество – соответственно 52,6% (n = 180) и 47,4% (n = 162) пациентов. Удельный вес витилиго у женщин и мужчин в структуре всех дерматозов в этой возрастной группе был также одинаковым: соответственно 3,3% и 3,2%.

Социальная структура больных витилиго в 2000-2004 гг. была следующей (таблица 3.2.).

Данные таблицы 3.2 показывают, что учащиеся средних школ и средних специальных учебных заведений занимают первое место среди впервые обратившихся в 2000-2004 гг. в КВУ г. Душанбе больных витилиго (n = 1392).

Таблица 3.2. - Социальная структура больных витилиго в 2000-2004 гг.

Контингент	абс	%	муж	%	жен	%
Дети до 7 лет	103	7,4	44	3,2	59	4,2
Учащиеся	477	34,3	198	14,2	279	20
Студенты	217	15,6	88	6,3	129	9,3
Служащие	124	8,9	67	4,8	57	4,1
Предприниматели	145	10,4	102	7,3	43	3,1
Военнослужащие	50	3,6	33	2,4	17	1,2
Домохозяйки	141	10,1	-	-	141	10,1
Временно неработающие	135	9,7	86	6,2	49	3,5
Всего	1392	100	618	44,4	774	55,6

На их долю приходится 34,3% ($n = 477$) всех обратившихся. На втором месте идут студенты (15,6%, $n = 217$), значительно уступающие (в 2,2 раза) учащимся, на третьем – предприниматели – 10,4% ($n = 145$) – в 3,3 раза меньше, чем учащиеся, далее – домохозяйки – 10,1% ($n = 141$), временно неработающие – 9,7% ($n = 135$), служащие – 8,9% ($n = 124$), дети до 7-летнего возраста – 7,4% ($n = 103$), меньше всех – военнослужащие – 3,6% ($n = 50$). Временно неработающими, в основном, были сезонные трудовые мигранты.

Следует отметить, что среди детей до 7 лет, учащихся и студентов лиц женского пола было достоверно больше, чем мужского: соответственно в 1,34, в 1,4 и в 1,5 раза. В то же время, среди служащих, предпринимателей, военнослужащих и временно неработающих, наоборот, мужчин было больше, чем женщин: соответственно на 18%, в 2,4, в 1,9 и в 1,8 раза. Это связано, в первую очередь, с тем, что количество мужчин, работающих в указанных профессиях, намного больше, чем женщин.

Удельный вес витилиго в структуре дерматозов среди больных разных возрастных групп в 2016-2020 гг. приведен в таблице 3.3.

Из данных таблицы 3.3. видно, что в течение 5 лет - с 2016 до 2020 гг. - общее количество больных с разными дерматозами, впервые обратившихся в КВУ г. Душанбе, составило 40 990 человек, в год, в среднем, 8198 больных.

Мужчин было 19 112 (46,6%) больных, женщин – на 14,2% больше – 21 878 (53,4%) человек. Взрослых больных (от 15 и старше лет) было в 1,8 раза больше, чем детей: 26 126 (63,7%) и 14 864 (36,3%) больных соответственно.

Таблица 3.3. - Заболеваемость населения г. Душанбе витилиго в 2016-2020 годы по данным обращаемости

Показатель	2016-2020		
	Всего	М	Ж
Больные, впервые обратившиеся в КВУ	40 990 – 100%	19 112–46,6%	21 878 – 53,4%
Больные витилиго	2513 – 6,1%	1 085 - 5,7%	1 428 – 6,5%
В возрасте до 14 лет	14 864 – 36,3%	6 663 – 44,8%	8 201 – 55,2%
Больные витилиго	919 - 6,2%	396 - 5,9%	523 - 6,4%
15 лет и старше	26 126 – 63,7%	12 473 –47,7%	13 653 – 52,3%
Больные витилиго	1 594 – 6,1%	712 - 5,7%	882 – 6,5%
От 15 до 20 лет	5 347 – 20,5%	2 485 – 46,5%	2 862 – 53,5%
Больные витилиго	488 - 8,4%	202 – 8,1%	286 – 10%
От 21 до 30 лет	8 018 – 30,7%	3 804 – 47,4%	4 214 – 52,6%
Больные витилиго	547 - 6,8%	251 – 6,6%	296 – 7%
Старше 30 лет	12 761 – 48,8%		6 577 – 51,5%
Больные витилиго	559 - 4,4%		300 – 4,6%

Общее количество больных витилиго, впервые зарегистрированных в течение 5 лет, составило 2513 человек: в год, в среднем, выявлялось 502,6 случаев заболевания. $PЗ = 502,6 \times 100\ 000 / 830\ 000 = 60,6$. Таким образом, в 2016-2020 гг. ПЗ витилиго в г. Душанбе составила, в среднем, 60,6 случаев в год на 100 000 населения. Следует отметить, что в 2016-2020 гг. в г. Душанбе проживало, в среднем, 830 000 человек.

Среди 2513 больных витилиго мужчин было на 31,6% меньше, чем женщин: соответственно 1085 (43,2%) и 1428 (56,8%) человек. Удельный вес витилиго в структуре дерматозов в 2016-2020 гг. по данным обращаемости составил 6,1%: среди мужчин – 5,7%, среди женщин – 6,5%, т.е. на 14% больше, чем у мужчин. Взрослых больных с витилиго было больше, чем детей в 1,7 раза: соответственно 1594 (63,4%) и 919 (36,6%) человек. Удельный вес витилиго среди заболеваний кожи у взрослых и детей был одинаковым – соответственно 6,1% и 6,2%.

Среди 14 864 детей, впервые обратившихся в КВУ г. Душанбе в 2016 - 2020 гг., мальчиков было на 23,1% меньше, чем девочек: соответственно 6 663 (44,8%) и 8 201 (55,2%) больных. Девочек, больных витилиго, выявлено было на 32,1% больше, чем мальчиков: соответственно 523 (56,9%) и 396 (43,1%) человек. Удельный вес витилиго среди всех дерматозов у мальчиков составил 5,9%, у девочек – немного выше – 6,4%.

Среди общего количества взрослых больных с разными заболеваниями кожи ($n = 26\ 126$), впервые обратившихся в 2016 до 2020 гг. мужчин было 12 473 (47,7%) человек, женщин – 13 653 (52,3%), т.е. примерно одинаково. Взрослых мужчин, больных витилиго, выявлено 712 (44,7%) человек, женщин – на 23,7% больше – 882 (55,3%). Удельный вес витилиго у мужчин составил 5,7%, у женщин - выше – 6,5%.

Больных с разными заболеваниями кожи среди взрослых в возрасте от 15 лет до 20 лет выявлено 5 347 человек, что составило 20,5% от общего количества первично обратившихся взрослых ($n = 26\ 126$). Мужчин было 2 395 (44,8%) больных, женщин – на 23,3% больше – 2 952 (55,2%). Мужчины этой возрастной группы составили 9,2% от общего количества первично обратившихся за эти годы больных ($n = 26\ 126$) и 19,2% – от общего числа мужчин ($n = 12\ 473$), женщины – соответственно 11,3% и 21,6%. Общее число первично зарегистрированных за 5 лет больных витилиго в возрастной группе 15-20 лет было 488 человек, что составило 1,9% от общего количества первично обратившихся за эти годы больных и 30,6% - от общего количества взрослых больных витилиго. Удельный вес витилиго в этой возрастной группе среди всех дерматозов ($n = 5\ 347$) в 2016- 2020 гг. составил 8,4%. Мужчин с витилиго выявлено 202 (41,4%) человека, женщин – в 1,4 раза больше – 286 (58,6%) больных. Число мужчин и женщин, больных витилиго, составило соответственно 12,7% и 17,9% от общего количества взрослых больных витилиго ($n = 1\ 594$), 28,4% и 32,4% - от всех соответственно взрослых мужчин и женщин, больных витилиго. Частота (удельный вес) витилиго среди

мужчин с разными дерматозами в возрасте 15-20 лет ($n = 2485$) составила 8,1%, среди женщин ($n = 2842$) – 10,1%, что больше, чем у мужчин на 24,5%.

Общее количество больных с разными заболеваниями кожи в возрасте от 21 до 30 лет, которые впервые обратились в КВУ г. Душанбе в 2016-2020 гг., равнялось 8018 человек, что составило 30,7% от общего количества зарегистрированных впервые в эти годы больных разных возрастных групп. Мужчин было 47,4% ($n = 3\ 804$), женщин – на 11% больше – 52,6% ($n = 4\ 214$). Больных витилиго в этой возрастной группе за 5 лет выявлено 547 человек – 34,3% из общего числа взрослых больных дерматозом. Удельный вес витилиго в структуре заболеваний кожи среди них составил 6,8%, среди общего за 5 лет первично-обратившегося числа взрослых больных – 2,1%. Женщин, больных витилиго, в этом возрасте выявлено больше, чем мужчин, на 17,9%: соответственно 296 (54,1%) и 251 (45,9%) человек. Удельный вес витилиго в 2016- 2020 гг. среди всех заболеваний кожи, выявленных впервые у женщин, составил 7%, у мужчин – 6,6%.

Данные таблицы 3.3. показывают, что в период 2016-2020 гг. почти половина (48,8%) впервые обратившихся взрослых больных, которые страдали разными дерматозами, приходится на пациентов в возрасте старше 30 лет – 12 761 человек. Мужчин было 6 184 (48,5%) больных, женщин – 6 577 (51,5%), т.е. примерно одинаковое количество. В течение 5 лет впервые за медицинской помощью обратились 559 больных витилиго, возраст которых был старше 30 лет, удельный вес дерматоза составил 4,4%. Мужчин, больных витилиго, выявлено 259 (46,3%) человек, женщин – 300 (53,7%). Из общего числа взрослых больных витилиго ($n = 1594$) на долю пациентов старше 30 лет приходится 35,1%, из общего количества взрослых больных с разными дерматозами ($n = 26\ 126$) – 2,1%. Удельный вес (частота) витилиго в структуре всех заболеваний кожи среди мужчин этой возрастной группы составил 4,2%, среди женщин – 4,6%.

Социальная структура больных витилиго в 2016-2020 гг. (таблица 3.4).

В 2016-2020 гг. (таблица 3.4.) среди общего количества первично-обратившихся больных витилиго ($n = 2513$) наиболее часто, как и в 2000–2004

гг., отмечены учащиеся средних школьных и специальных образовательных

Таблица 3.4. - Социальная структура больных витилиго в 2016-2020 гг.

Контингент	абс	%	муж	%	жен	%
Дети до 7 лет	183	7,3	84	3,3	99	3,9%
Учащиеся	893	35,5	375	15	518	20,6
Студенты	369	14,7	139	5,5	230	9,1
Служащие	262	10,4	154	6,1	108	4,3
Предприниматели	295	11,8	169	6,7	126	5
Военнослужащие	70	2,8	41	1,6	29	1,1
Домохозяйки	226	9	-	-	226	9
Безработные	215	8,6	123	4,9	92	3,7
Всего	2513	100	1085	43,2	1428	56,8

учреждений г. Душанбе. Они составили 35,5% (n = 893) от общего числа впервые обратившихся больных витилиго. Второе место, намного уступая им (в 2,4 раза), заняли студенты (14,7%, n = 369), третье - предприниматели – 11,8% (n = 295) больных – их было в 3 раза меньше, чем учащихся. На четвертом месте были служащие, которых было 262 (10,4%) больных, далее идут домохозяйки – 9% (n = 226), безработные – 8,6% (n = 215), дети в возрасте до 7-лет – 8,3% (n = 183), военнослужащих было меньше всего – 2,8% (n = 70). Среди безработных больше всего было сезонных трудовых мигрантов.

Среди детей до 7 лет, учащихся и студентов больных с витилиго женского пола выявлено намного больше, чем - мужского: соответственно на 17,9%, 38,1%, 65,5%. Среди служащих, предпринимателей, военнослужащих и безработных число мужчин, больных витилиго, превосходило женщин соответственно на 42,5%, 34,1%, 41,4% и 33,7%. Это обусловлено, по нашему мнению, тем, что в этих профессиях работающих мужчин намного больше, чем женщин.

При сравнении данных таблиц 3.1. и 3.3. можно отметить, что общее количество впервые обратившихся в кожно-венерологические учреждения г. Душанбе больных разными дерматозами в 2016-2020 гг. по сравнению с 2000-

2004 гг. увеличилось на 28,8%, в то время как население г. Душанбе за 15-летний период выросло на 40,7%. Первичная обращаемость больных с разными дерматозами уменьшилась на 10,2%, однако общее количество первичных больных с витилиго значительно увеличилось (достоверно) – на 80,5% (с 1392 в 2000-2004 гг. до 2513 - в 2016-2020 гг.): среди мужчин – на 75,6% (соответственно с 618 до 1085 больных), среди женщин – на 84,5% (с 774 до 1428 больных). ПЗ (первичная заболеваемость) витилиго населения г. Душанбе в последние годы увеличилась в 1,3 раза (с 47,1 на 100 000 населения в 2000-2004 гг. до 60,6 – в 2016-2020 гг.). Удельный вес витилиго в структуре заболеваний кожи в исследованные годы увеличился достоверно – в 1,4 (с 4,4% в 2000-2004 гг. до 6,1% в 2016-2020 гг.): среди мужчин и женщин – одинаково – в 1,4 раза (соответственно с 4,1% до 5,7% и с 4,6% до 6,5%). Количество первично обратившихся больных витилиго увеличилось одинаково, как среди взрослых, так и детей – в 1,8 раза: среди взрослых с 894 больных в 2000-2004 гг. до 1594 – в 2016-2020 гг., среди детей – соответственно с 498 до 919. Удельный вес витилиго в структуре дерматозов среди взрослых достоверно увеличился – в 1,4 раза (с 4,2% в 2000-2004 гг. до 6,1% - в 2016-2020 гг.), среди детей – в 1,3 раза (с 4,8% до 6,2%).

Увеличение показателя первичной заболеваемости витилиго населения г. Душанбе в последние 15 лет связано с тем, что рост количества впервые обратившихся за врачебной помощью в эти годы пациентов с витилиго составил 1,8 раза (с 1392 – в 2000-04 гг. до 2513 – в 2016-20 гг.), в то время как население города за этот промежуток времени увеличилось только в 1,4 раза (с 590 000, в среднем, в 2000-2004 гг. до 830 000 – в 2016-2020 гг.). Росту обращаемости больных витилиго в КВУ также способствовали, по нашему мнению, успехи дерматологов города в лечении дерматоза.

Чаще всех за медицинской помощью обращались больные с витилиго в возрасте 15 – 20 лет, о чем свидетельствуют наиболее высокие показатели у них удельного веса витилиго в структуре дерматозов: соответственно 5,2% в 2000-

2004 гг. (среди мужчин – 4,6%, среди женщин – 5,7%) и 8,4% - в 2016-2020 гг. (соответственно 8,1% и 10%). Эти показатели выше, чем у больных в возрасте 21 - 30 лет, где он в 2000-2004 гг. составил 5% (среди мужчин – 4,4%, среди женщин – 5,4%), в 2016-2020 гг. - 6,8% (соответственно 6,6% и 7%) и у больных старше 30 лет: соответственно 3,2% (м – 3,2%, ж – 3,3%) и 4,4% (м – 4,2%, ж – 4,6%). Следует отметить, что в 2016-2020 гг. по сравнению с 2000-2004 гг. наиболее высокий рост удельного веса витилиго в структуре заболеваний кожи среди взрослых наблюдался также в возрастной группе 15-20 лет, где он увеличился в 61,5% (среди мужчин – на 76%, среди женщин – на 75,4%), в то время как среди больных в возрасте 21-30 лет и старше 30 лет он увеличился соответственно на 36% (среди мужчин – на 50%, среди женщин – на 29,6%) и 37,5% (среди мужчин – на 31,3%, среди женщин – на 39,4%).

Сравнивая данные таблиц 3.2. и 3.4., можно заметить, что в 2016-2020 гг. в отличие от 2000-2004 гг. увеличилось количество первичных больных витилиго во всех социальных слоях населения. Наиболее выраженный рост первичных больных витилиго наблюдался среди служащих – в 2,1 раза (у мужчин – в 2,3, у женщин – в 1,9 раза), предпринимателей – в 2 раза (м – в 1,7, ж – в 2,9 раза), учащихся средних учебных заведений – в 1,9 раза (м – в 1,9, ж – в 1,9 раза), детей до 7 лет – в 1,8 раза (м – в 1,9, д – в 1,7 раза), студентов – в 1,7 раза (м – в 1,6, ж – в 1,8 раза), домохозяйек – в 1,6 раза, безработных – в 1,6 раза (м – в 1,4, ж – в 1,9 раза), военнослужащих – в 1,4 раза (м – в 1,2, ж – в 1,9 раза).

Таким образом, исследования показали, что по данным обращаемости в последние годы отмечается рост заболеваемости населения г. Душанбе витилиго, как среди взрослых, так и детей. Подавляющее большинство первичных больных витилиго, как женского, так и мужского пола, были в возрасте до 30 лет. Лица женского пола обращались за медицинской помощью к дерматологам чаще, чем мужчины.

3.2. Факторы риска развития витилиго у больных

Изучение анамнеза заболевания у 142 больных витилиго позволило выявить 100 (70,4%) человек [54 (38%) женщины, 46 (32,4%) мужчин],

отметившие роль некоторых факторов в развитии дерматоза (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1. - Факторы риска развития и прогрессирования витилиго.

Ведущим фактором (рисунок 3.1.) дебюта и/или прогрессирования витилиго многие больные считают нервный стресс (смерть или болезнь родственников, близких, неприятности в семье, на работе, экзамены, неудовлетворительные жилищные и материальные условия жизни и др.), на это указали 43 (30,3%) человека. Второе место - за генетической отягощенностью, она выявлена у 20,4% больных, далее – физические факторы – у 12,7% и другие причины – у 7%.

Нервный стресс в 1,5 раза превосходит наследственный фактор, в 2,4 раза - физические травмы, в 4,3 раза – другие причины. Генетический фактор выше физических и других факторов соответственно в 1,6 и 3 раза, физические факторы превосходят другие факторы в 1,8 раза.

Большинство больных указали, что дебют витилиго возник в течение 1–3 месяцев после стресса. У женщин влияние нервного стресса выявлено больше, чем у мужчин – соответственно у 34,2% (n = 27) и 25,4% (n = 16) (P <0,05). У 29 (20,4%) больных [15 (10,6%) мужчин и 14 (9,9%) женщин] выявлена

генетическая предрасположенность к витилиго. Генетический фактор на мужчин отразился больше, чем на женщин: соответственно на 23,8% (15 из 63) и 17,7% (14 из 79) ($P < 0,05$). У 12 (8,5%) больных витилиго страдал один из родителей, у 4 (2,8%) – дедушка или бабушка, у 3 (2,1%) – брат, у 3 (2,1%) – сестра, у 4 (2,8%) – дяди или тети или кто-то из их детей, у 3 (2,1%) – несколько родственников по отцовской или материнской линии, или по обеим линиям. У 18 (12,7%) больных с наследственно – отягощенным витилиго [11 (7,7%) мужчин, 7 (4,9%) женщин] первые признаки заболевания проявились без каких-либо причин, у 11 (7,7%) – после нервного стресса. Возникновение пятен витилиго через 2–3 недели – 1-3 месяцев и более на месте воздействия физического фактора (травмы, ожоги, порезы, солнечные лучи) отмечали 18 (12,7%) больных: 10 (7%) мужчин, 8 (5,6%) женщин. Физический фактор оказал отрицательное влияние чаще на мужчин, чем на женщин: соответственно на 15,9% ($n = 10$) и 10,1% ($n = 8$, $p < 0,05$). 10 (7%) больных (5 мужчин и 5 женщин) развитие витилиго связывали с другими причинами: 3 (2,1%) мужчин – с общим наркозом, перенесенным во время оперативных вмешательств, 4 (4,2%) женщин – с беременностью или родами, 3 (2,1%, м – 2, ж – 1) – через 3-6 месяцев после Ковид-19.

42 (29,6%) больных появление пятен витилиго ни с чем не связывали: 17 (12%) - мужчин, 25 (17,6%) – женщин.

Факторы риска витилиго оказывали разное влияние на пациентов с различной степенью тяжести заболевания (таблица 3.5).

Как видно (таблица 3.5), 36,8% больных с тяжелой формой витилиго и 36,2% – со средней степенью, указали нервный стресс, как ведущий фактор, что достоверно выше, чем больные с легкой формой заболевания ($P < 0,02$). Генетическая отягощенность выявлена у 28,9% больных с тяжелой формой витилиго, у 18,8% - со средним и 14,3% - с легким течением заболевания - соответственно в 1,5 и в 2 раза меньше. На физические факторы, как причину развития витилиго, указали 28,6% больных с легкой формой дерматоза - соответственно в 5,4 ($P < 0,01$) и в 3,3 ($P < 0,02$) раза больше, чем пациенты с

тяжелым и средним течением дерматоза. Пациенты со средним течением процесса на физические факторы ссылались в 1,7 раза чаще, чем пациенты с III степенью.

Таблица 3.5. - Частота влияния факторов развития витилиго у больных с разной степенью тяжести заболевания

Фактор	Степень тяжести витилиго						P (df = 2)
	Легкая		Средняя		Тяжелая		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Нервно-психические потрясения	4	11,4	25	36,2 $P_1=0,01$	14	36,8 $P_1=0,015$ $P_2>0,05$	=0,020
Наследственная предрасположенность	5	14,3	13	18,8	11	28,9	> 0,05
Физические факторы	10	28,6	6	8,7 $P_1=0,017$	2	5,2 $P_1=0,010$ $P_2>0,05$	=0,005
Прочие факторы	3	8,6	5	7,2	2	5,2	> 0,05
Причина не ясна	13	37,1	20	29	9	23,4	> 0,05
Всего	35	100	69	100	38	100	

Примечание: P – статистическая значимость различий между показателями разных степеней тяжести витилиго (по критерию χ^2 произвольных таблиц); P_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с легкой степенью тяжести; P_2 – достоверность различий по сравнению с показателями средней степени (P_1 и P_2 - по критерию Фишера).

Прочие факторы оказали отрицательное влияние на 8,6% больных с легкой формой витилиго и 7,2% и 5,2% - соответственно со средней и тяжелой формами заболевания, что не имеет статистической разницы. Развитие витилиго ни с чем не связывали соответственно 37,1%, 29% и 23,4% больных с I, II и III степенями тяжести заболевания, что статистически примерно одинаково.

У 117 (82,4%) больных (84,1% мужчин и 81% женщин) выявлены сопутствующие заболевания (таблица 3.6),

Таблица 3.6. - Сопутствующие заболевания у больных витилиго

Сопутствующие заболевания	Кол-во больных	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	105	73,9

Продолжение таблицы 3.6.

Глистная инвазия	99	69,7
Заболевания мочеполовой системы	75	52,8
Вегетососудистая дистония, неврастения	51	35,9
Заболевания эндокринной системы	47	33,1
Атопические болезни, псориаз, гнездная алопеция	23	16,2
Заболевания ЛОР - органов	19	13,4
Заболевания сердечно - сосудистой системы	16	11,3

Как видно (таблица 3.6), самые частые сопутствующие заболевания болезни органов ЖКТ, они были выявлены у 105 (73,9%) больных витилиго: хронический холецистит, холецисто-панкреатит, язвенная болезнь желудка или 12 – перстной кишки, хронический гастрит. Второе место у гельминтов (энтеробиоз, аскаридоз, гименолепидоз, лямблиоз), обнаруженные у 99 (69,7%) больных. Далее идут болезни МПС (хронический пиелонефрит, метроэндометрит и/или аднексит, простатит) - у 75 (52,8%) больных, неврастения, вегетососудистая дистония - у 51 (35,9%), патология эндокринной системы (зоб, сахарный диабет – у 47 (33,1%). Зоб выявлен у 36 (25,4%) больных, сахарный диабет – у 11 (7,7%). Гнездная алопеция, псориаз, аллергические заболевания (ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма) были у 23 (16,2%) больных: атопические заболевания – у 15 (10,6%), гнездная алопеция – у 5 (3,5%), псориаз - у 3 (2,1%). Патология ЛОР – органов (хронический гайморит, отит, трахеит и/или бронхит, тонзиллит) определены у 19 (13,4%) больных, болезни сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, коронарная недостаточность) – у 16 (11,3%).

Одно сопутствующее заболевание имели 19 больных, 2 – 10, 3 – 18, 4 – 27, 5 24, 6 – 19. На 1 больного приходится, в среднем, $3,7 \pm 0,7$ болезней.

Вредные привычки (употребление спиртных напитков, курение, насвай) обнаружены у 49 (34,5%) больных.

Итак, главным фактором развития витилиго является нервный стресс, далее наследственность и внешние раздражители (травмы и ожоги кожи).

3.3. Клиника витилиго у больных

По распространенности процесса у больных были выделены следующие клинические варианты витилиго (рисунок 3.2.)

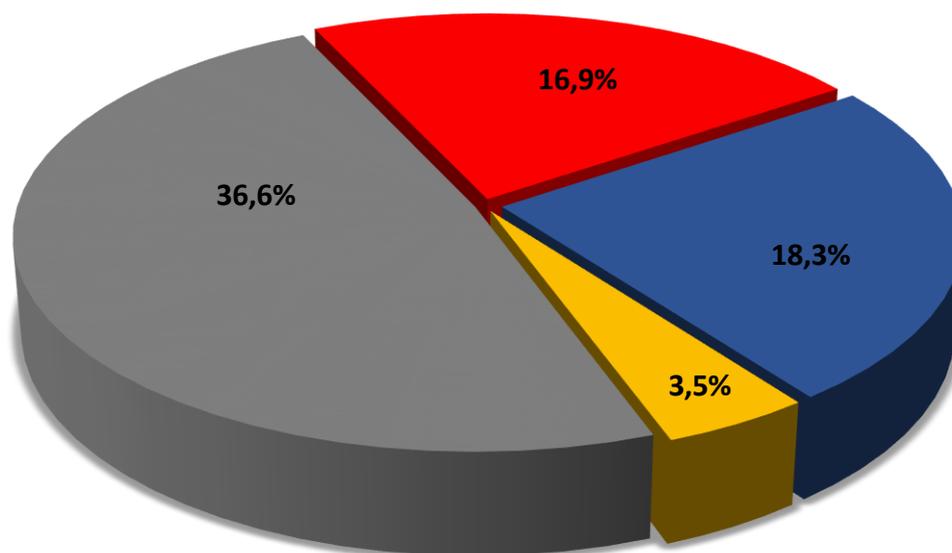


Рисунок 3.2. - Распределение больных по распространенности витилиго

Как видно (рисунка 3.2.), распространенный (генерализованный) патологический процесс выявлен у значительно большего количества пациентов, чем локальный: соответственно у 107 (75,4%) и 35 (24,6%) больных, соотношение 3,1:1 ($P < 0,001$ по критерию χ^2)

У больных выявлены разные клинические варианты распространенного витилиго (рисунок 3.3.).

Данные рисунка 3.3. показывают, что у 52 (36,6%) больных диагностирован вульгарный (обычный, простой) вариант генерализованной формы дерматоза, у 24 (16,9%) – акрофациальный, у 26 (18,3%) – смешанный (сочетание вульгарного и акрофациального витилиго), у 5 (3,5%) – универсальный.



- Вульгарный ■ Акрофациальный ■ Смешанный ■ Универсальный

Рисунок 3.3. - Частота различных клинических форм распространенного витилиго.

Вульгарным витилиго страдало соответственно в 2,2 ($P < 0,001$ по критерию χ^2), 2 ($P < 0,001$) и 10,4 ($P < 0,001$) раза больше больных, чем акрофациальным, смешанным и универсальным; акрофациальным и смешанным – соответственно в 4,8 и 5,2 раза больше, чем универсальным. Акрофациальный и смешанный клинические формы встречались с одинаковой частотой.

Клиника вульгарного витилиго характеризовалась множественными, разбросанными депигментированными пятнами, округлой, реже неправильной формы, с четкими границами, которые чаще располагались на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей (преимущественно на тыле кистей, стоп). Пятна реже располагались на коже волосистой части головы, подмышечных и паховых областей, половых органов, анальной области, ареолы и соска. Размеры пятен составляли в диаметре от 3-4 мм до 10-15 см и больше. Кожа в очагах поражения нормальная, не шелушится. Все виды чувствительности в области пятен были сохранены.

Невус (галоневус) Саттона был обнаружен у 19 (13,4%) пациентов. Они были округлой формы, расположенные вокруг пигментных невусов. Размеры

пятен в диаметре от 3-5 мм до 5-7 см. У 3 больных в некоторых очагах галоневусов пигментный невус отсутствовал, на его месте имелось темно-розовое пятнышко. Невус Саттона у пациентов с распространенной и локализованной формами витилиго встречался с одинаковой частотой: у 14 (13,1%) из 107 больных распространенным и у 5 (14,1%) из 35 – с локальным. Он выявлен у 4 больных с вульгарной формой распространенного витилиго, у 5 – с акрофациальной и 6 – со смешанной, при локализованном – у 2 больных с фокальной и 3 – с сегментарной формой дерматоза.

Количество галоневусов было от 2 до 6. При распространенном витилиго они отмечены на коже шеи (у 2 больных), шеи и плеч - у 3, шеи, туловища, рук 4, плеч, туловища и бедер – у 2, лица, шеи, рук и ног – у 3.

Акрофациальное витилиго выявлено у 24 (16,9%) пациентов. Он характеризовался депигментированными пятнами, расположенными на лице и дистальных отделах, в основном, верхних конечностей (преимущественно на коже пальцев и тыла кистей), редко стоп.

Смешанный вариант распространенного витилиго, выявленный у 26 (18,3%) больных, у 20 (14,1%) из них характеризовался сочетанием клиники, свойственной вульгарному и акрофациальному вариантам заболевания, у 6 (4,2%) - акрофациальному и сегментарному.

Универсальным витилиго страдало 5 (3,5%) больных. При нем площадь депигментации составила больше 80% поверхности кожного покрова.

У 19 (17,8%) больных распространенной формой витилиго отмечен положительный изоморфный феномен Кебнера (koebnerization). При этом у больных, чаще на коже верхних конечностей (преимущественно на тыле кистей, предплечий) и нижних конечностей (чаще на коже голеней) отмечаются единичные, линейной формы пятна витилиго, размерами в длину до 2-10 см, в ширину до 2 -8 мм. Эти пятна, со слов больных, возникли через 2 -3 месяца на месте порезов, расчесов, удара ремнем.

У 48 (33,8%) больных витилиго в очагах депигментаций, расположенных

на коже головы, лица (в области бровей, ресниц, у части мужчин - области бороды, усов) наблюдались седые волосы (лейкотрихия): полностью или менее выраженные обесцвеченные волосы. Среди больных с распространенным витилиго лейкотрихия встречалась в 1,3 раза чаще, чем с локализованным: соответственно у 34,4% (n = 39) и 25,7% (n = 9).

Количество пораженных волос колебалось от единичных до множественных, местами в виде белых прядей. У некоторых больных лейкотрихия охватывала до 10-20% и более волос. Участки лейкотрихии имелись также в области пятен витилиго, располагавшихся на коже верхних и нижних конечностей, в подмышечных впадинах, на лобке, у некоторых мужчин на груди и других участках тела. В указанных областях при освещении очагов витилиго лампой Вуда у некоторых больных выявлялись, невидимые при дневном свете, обесцвеченные волосы.

У 22 (15,5%) больных появлению депигментаций предшествовал более или менее выраженный зуд или покраснение кожи, 17 (12%) больных отмечали незначительный зуд в области пятен витилиго.

У 13 (9,1%) больных в очагах витилиго отмечалась легкая эритема, располагавшаяся, преимущественно, в периферических областях.

У 10 больных с генерализованной формой витилиго наблюдались редкие клинические формы дерматоза: у 7 полихромное витилиго, у 2 – красное витилиго, у 1 – витилиго-конфетти.

У одного 15-летнего подростка по всему кожному покрову наблюдались мелкие, от 2-3 мм до 5-6 мм в диаметре, преимущественно округлой, редко овальной формы белые пятна, наподобие конфетти. Они носили разбросанный, симметрично-множественный характер, располагались, в большинстве случаев, на фоне нормальной или слегка гиперпигментированной кожи. Это, так называемое, витилиго – конфетти. Такие пятна на коже лица, головы, ладоней, подошв не встречались.

У 6 из 7 больных с полихромным витилиго отмечалось трихромное витилиго: на коже туловища, ягодиц и/или бедер имелись единичные (в

количестве от 1-2 до 4-5) депигментированные пятна с наличием у 2 больных ближе к центру, у 4 – ближе к периферической области гипопигментных пятен удлиненной формы, расположенных между полностью обесцвеченной и нормальной кожей.

У 1 больного с темным фототипом кожи на коже задней поверхности левого бедра имелась редкая форма заболевания, «квадрихромное витилиго» - депигментное пятно неправильной формы, размерами 12 × 9 см, в центре имелась перифолликулярная репигментация темно-коричневого цвета, далее полоса белой кожи, за ней зона гипопигментации и, далее, здоровая кожа.

У 2 больных с распространенным витилиго, страдавшие дерматозом от нескольких недель до 1 года, кроме множественных депигментированных пятен разбросанного характера, отмечались округлой формы, размерами от 3 до 8 см в диаметре, относительно новые белые пятна. Они имели розово-красного цвета, выступающие над кожей, края. У одной больной таких пятен было 4, у другой – 7.

Больные отмечали зуд и увеличение размеров пятен. Эта редкая форма называется красное витилиго.

У 35 больных наблюдалась локальная форма витилиго (рисунок 3.4.). Больных с фокальным витилиго (рисунок 3.4) было в 1,7 раза больше, чем - сегментарным: соответственно 22 (15,5%) и 13 (9,2%).

Факторы риска выявлены у 22 (68,9%) из 35 больных с локальным витилиго. У 10 (28%) больных (м – 6, ж – 4) пятна появились через 3 недели - 2 месяцев на месте ожога или травмы (по 3 больных), у 4 - на месте пореза, ссадины, удара палкой (феномен Кебнера, koebnerization). Нервный стресс был причиной дерматоза у 4 (11,4%) больных, у 1 (2,9%) - общий наркоз, у 2 (5,8%) женщин – роды, у 5 (14,4%) – генетический фактор.

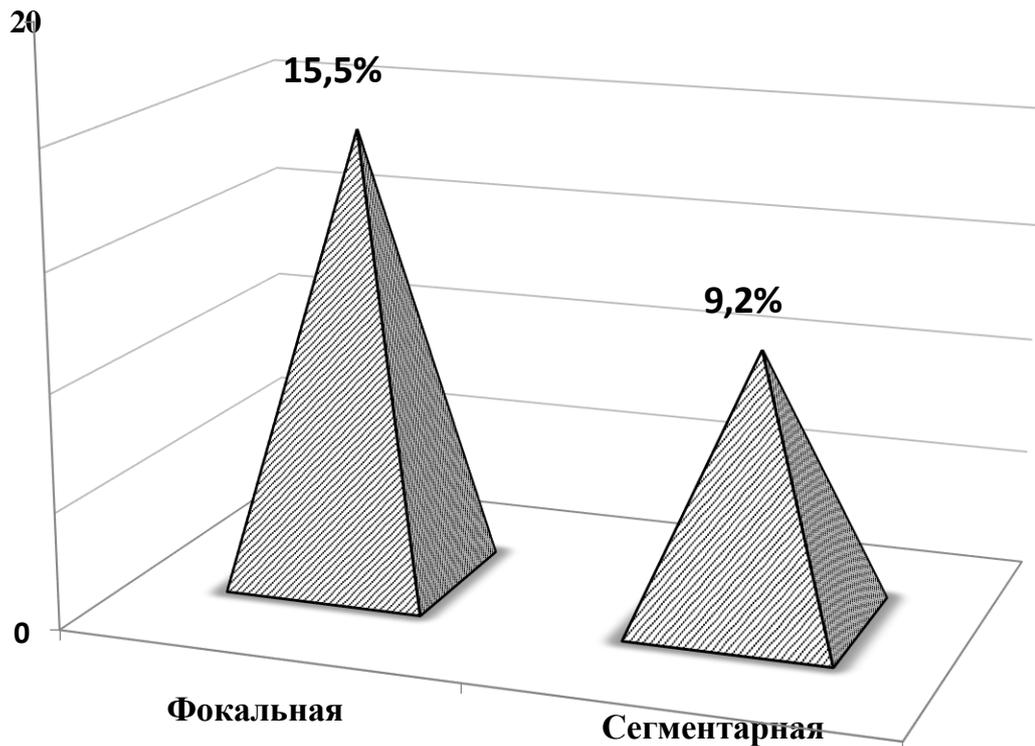


Рисунок 3.4. - Клинические варианты локального витилиго у больных.

У большинства больных фокальным и сегментарным витилиго пятна были округлой или овальной, реже неправильной или линейной формы. Количество пятен было от 1 до 5-6 расположенных рядом или разбросанных на разных участках кожного покрова.

У больных фокальным витилиго одиночные пятна были чаще неправильной формы, выявлены у 4 больных, их размеры колебались от 6-11 см в длину до 4-7 см в ширину. Размеры множественных очагов у 18 пациентов при округлой/овальной форме (у 11 больных) колебались от 4 мм до 7 см в диаметре, пятен неправильной или удлиненной формы (у 7 больных) - длина - 5-14 см, ширина - 2-8 см. Количество очагов насчитывало от 3 до 6.

У больных с сегментарным витилиго наблюдались одно или несколько пятен, чаще в одной области тела: у 4 из 13 больных - по ходу линий Блашко, представляющих собой наследственно зависимую миграцию клеточных групп, у 9.

- по ходу нерва или нервных окончаний на коже одной половины тела (лица, туловища, рук и ног). Определялись депигментированные пятна в

количестве от 2 до 5 -6, размерами от 2 см до 8–12 см.

Пятна у 3 больных локальным витилиго располагались только на коже век, у 2 – на коже век и периорбитальных областей, у 2 – на веках и лице, у 2 – на коже лба и / или височной областях, у 2 – лице и волосистой части головы, у 3 – на лице, шее или туловище, у 2 – на коже шеи, туловища и плеч/предплечий, у 2 – на коже шеи, туловища и паховых областей, у 5 – на коже тыльной поверхности кистей и / или стоп, у 3 – на коже половых органов и паховых областей, у 3 – на коже области тазобедренных суставов и/или подвздошных областей, у 3 – на коже верхних и / или нижних конечностей, у 3 – мелкие пятна, размерами до 2-3 см, в количестве от 2-3 до 5-6, разбросанные в разных областях кожного покрова. Дерматоз у 80% (n = 28) пациентов изначально медленно прогрессировал, в последние 2 -3 года у 15 (42,9%) перешел в стационарную стадию. У 20% (n = 7) больных, страдавших витилиго относительно недолго (2 - 3 месяца - 1 год), процесс изначально носил прогрессивный характер: образование новых очагов депигментации и увеличение размеров – старых.

Самостоятельно невус Саттона выявлен у 3 (8,6%) больных локальным витилиго: у одного - в количестве 3 пятен, у второго – 5, у третьего - 6.

Лейкотрихия отмечена у 9 (25,7%) больных с локализованным витилиго: среди больных с сегментарным витилиго в 2,1 раза чаще, чем с фокальным-соответственно у 38,5% (n = 5) и 18,2% (n = 4).

В зависимости от площади поражения (по данным индекса VASI), выделены 3 группы: в 1 группу (с легкой степенью тяжести витилиго) включены больные с площадью поражения до 3% всего кожного покрова (1% – это площадь поверхности тыла ладони и пальцев кисти человека). Площадь поражения от 4% до 10% поверхности тела (от 4 до 10 ладоней) - средняя степень тяжести заболевания. При площади витилиго свыше 10% кожного покрова, течение дерматоза считалось тяжелым.

Распределение больных по степени тяжести витилиго (рисунок 3.5.)

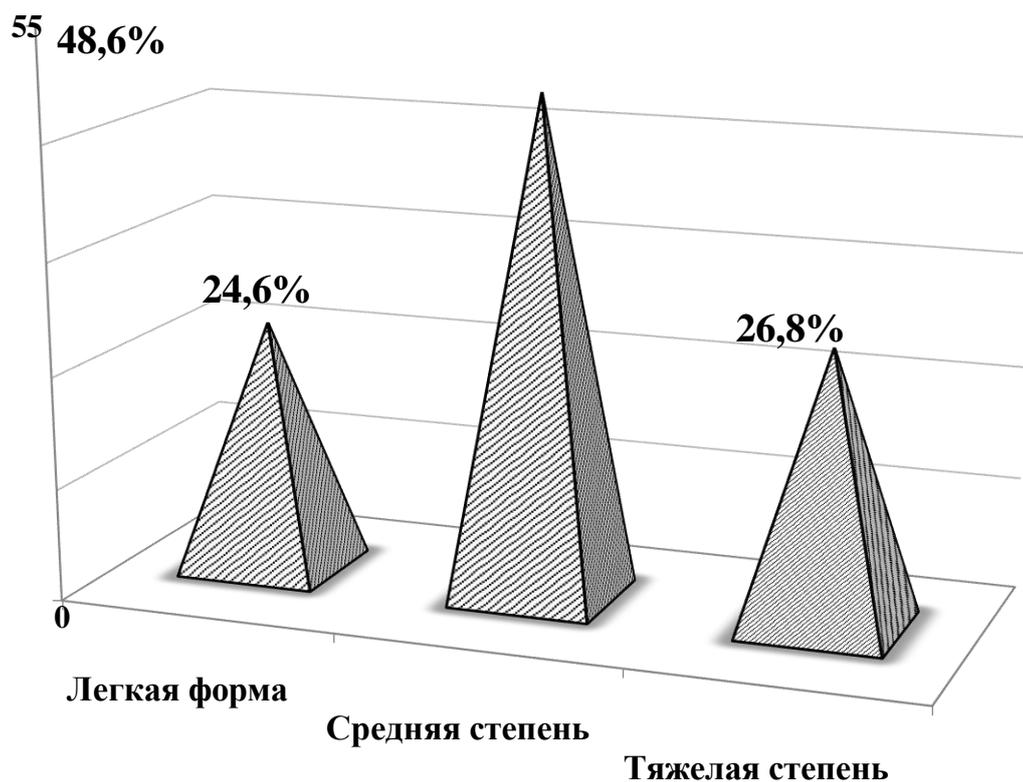


Рисунок 3.5. – Распределение больных витилиго по степени тяжести течения дерматоза.

Данные рисунка 3.5. свидетельствуют, что большинство больных – 69 (48,6%) витилиго страдали средней степенью (II) тяжести клинического течения дерматоза, за ними были больные с тяжелым течением заболевания (III степень) - 26,8% (n = 38), меньше всех – с легкой формой (I степень) - (24,6%; n = 35). Больных с II степенью тяжести витилиго было соответственно в 1,8 и в 2 раза больше, чем больных I и III степенями тяжести.

Частота клинических форм по степени тяжести витилиго среди мужчин и женщин была разная (рисунок 3.6.)

Данные рисунка 3.6. демонстрируют, что III степень клинического течения витилиго (тяжелая) у женщин выявлена в 1,4 раза чаще, чем у мужчин: соответственно у 30,4% (n = 24) и 22,2% (n = 14); II степень тяжести (средняя) – на 17% больше: у 51,9% (n = 41) и 44,4% (n = 28); I степень (легкая) - в 1,9 раза меньше: у 17,7% (n = 14) и 33,3% (n = 21).

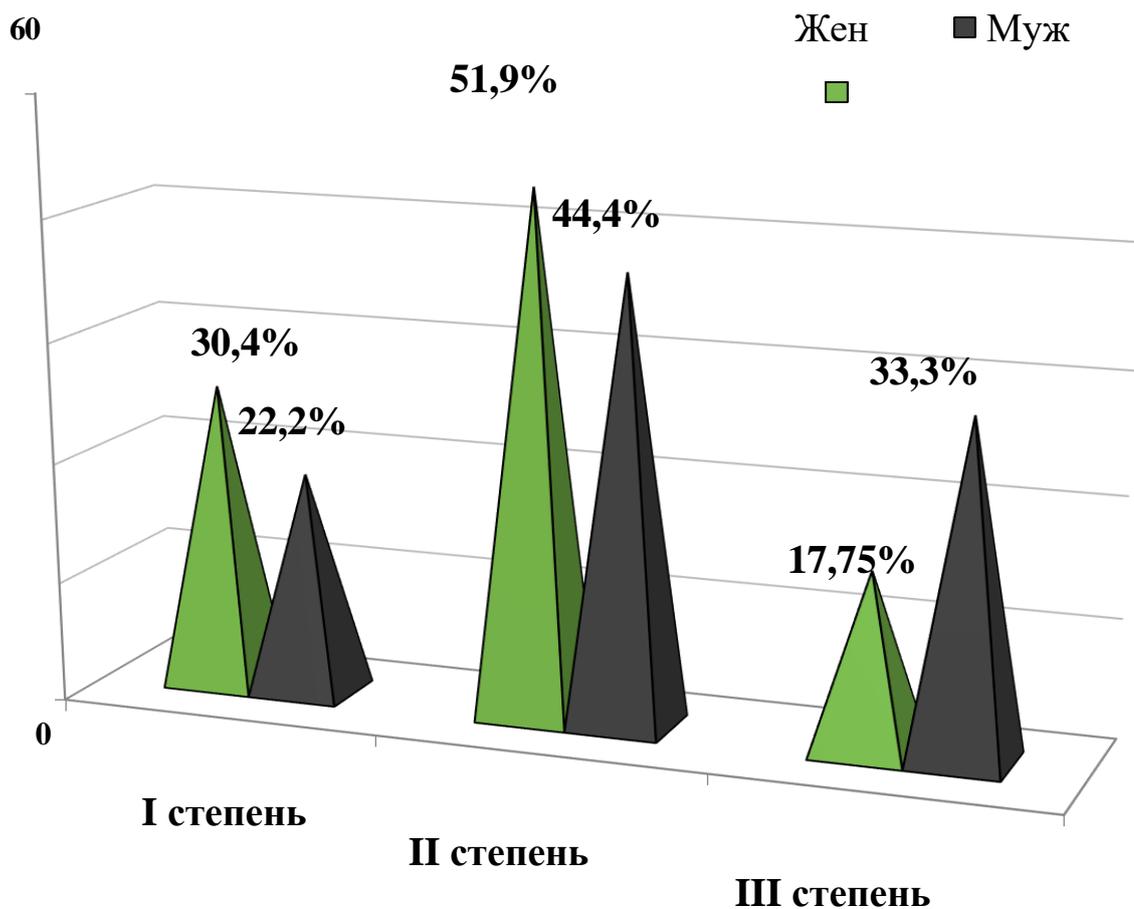


Рисунок 3.6. – Частота клинических форм витилиго у мужчин и женщин в зависимости от степени тяжести заболевания.

У 16 (11,3%) больных с III степенью тяжести витилиго (мужчин - 6, женщин 10) площадь поражения составила от 11 до 30% поверхности тела, у 12 (8,4%) – от 31 до 50% (м – 4, ж - 8), у 10 (7%) – свыше 50% (м – 4, ж - 6), из них у 5 (3,5%) больных свыше 80% - универсальная форма витилиго.

Таблица 3.7. – Количество пациентов в разных возрастных группах по степени тяжести витилиго

Возраст (в годах)	Степень тяжести витилиго						P ₁ (df = 2)	Всего абс%
	легкая		средняя		тяжелая			
	абс	%	абс	%	абс	%		
15-25	11	7,7	33	23,2	21	14,8	>0,05	65(45,8)
26-40	14	9,9	22	15,5	11	7,7	>0,05	47(33,1)
Старше 40	10	7	14	9,9	6	4,2	>0,05	30(21,1)
P ₂ (df = 2)	>0,05		=0,003		<0,001			142(100)

Примечание: P_1 – между показателями всех степеней тяжести витилиго (по критерию χ^2 для произвольных таблиц), P_2 - между показателями всех возрастных групп.

Степень тяжести витилиго у обследованных пациентов в разных возрастных группах отличалась (таблица 3.7).

Как видно из таблицы 3.7, большинство больных с тяжелым течением витилиго (14,8%, $n = 21$) находились в самой молодой возрастной группе (15-25 лет), за ними идут больные в возрасте 26-40 лет – их было 11 (7,7%) человек, наименьшее число (4,2%, $n = 6$) составили больные старше 40 лет. Среди больных в возрасте 16-25 лет тяжелая степень заболевания отмечена в 32,3% случаев (у 21 из 65 больных), среди больных в возрасте 26-40 лет – в 23,4% (у 11 из 47), старше 40 лет – в 20% (у 6 из 30). Следовательно, тяжелая форма витилиго среди больных в возрасте 16 -25 лет наблюдалась чаще, чем в возрастных группах 26 - 40 лет и старше 40 лет соответственно в 1,4 и в 1,6 раза.

Средняя степень тяжести витилиго в исследованных возрастных группах встречалась с примерно одинаковой частотой: в возрасте 15-25 лет – 50,8% (у 33 из 65 больных), в 26-40 лет – 46,8% (22 из 47), старше 40 лет - 46,7% (14 из 30).

Относительно легкие формы заболевания среди больных в возрасте 15-25 лет определены значительно меньше, чем в возрасте 26-40 лет (в 1,8 раза) и старше 40 лет (в 2 раза): соответственно у 16,9% ($n = 11$) больных, 29,8% ($n = 14$) и 33,3% ($n = 10$).

Пациенты были в разных стадиях витилиго (таблица 3.8.)

Таблица 3.8. – Количество пациентов витилиго в зависимости от стадии и степени тяжести дерматоза

Стадия	Степень тяжести витилиго						Всего	
	Легкая		Средняя		Тяжелая			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Прогрессирующая	20	57,1	39	56,5	25	65,8	84	59,1
Стационарная	15	42,9	30	43,5	13	34,2	58	40,9
P	>0,05		>0,05		=0,006		=0,003	

Примечание: P – статистическая разница частоты прогрессирующей и стационарной стадий витилиго (по критерию χ^2 для таблиц 2 + 2).

Из данных таблицы 3.8. видно, что прогрессирующей стадией дерматоза страдало большее количество пациентов, чем стационарной: соответственно 84 (59,1%) и 58 (40,9%) больных ($P = 0,003$). Активная стадия витилиго среди мужчин и женщин встречалась примерно одинаково: соответственно у 57,1% (у 36 из 63) и 60,8% (у 48 из 79), как и стационарная – у 42,9% ($n = 27$) и 39,2% ($n = 31$). Среди больных с тяжелым течением витилиго прогрессирующая стадия заболевания встречалась чаще, чем стационарная (в 1,9 раза). У 52% больных (13 из 25) с прогрессирующей стадией тяжелой формы заболевания течение дерматоза с его дебюта носило медленно-прогрессирующий характер, с годами распространяясь на другие участки кожного покрова, у 5 (20%) – активно- прогрессирующий (в течение 1 – 2 лет), у 7 (28%) - периоды обострения чередовались с периодами стабилизации. У всех больных с тяжелой формой витилиго в стационарной стадии течение дерматоза изначально носило прогрессирующее течение, но в последние 6-7 месяцев - 2-3 года стабилизировалось. Прогрессирующая стадия среди пациентов со средней и легкой степенью тяжести витилиго была диагностирована чаще, чем стационарная: соответственно у 39 (56,5%) и 30 (43,5%) больных и у 57,1% ($n = 20$) и 42,9% ($n = 15$).

Только 13 (9,1%) больных (4 с прогрессирующей стадией дерматоза, 5 – со стационарной) отмечали появление в последние месяцы/годы на некоторых участках витилиго небольших очагов пигментации.

Высыпания витилиго встречались в разных областях кожного покрова больных (таблица 3.9.)

Как видно (таблица 3.9.), в большинстве случаев на различных участках кожного покрова, за исключением лица, очаги витилиго у мужчин и женщин встречались с примерно одинаковой частотой. На лице пятна дерматоза располагались у мужчин чаще, чем у женщин ($P = 0,015$).

Наиболее часто (у 81,7% больных) очаги витилиго у мужчин и женщин располагались на коже туловища (соответственно у 79,4% и 83,5%), лица

(70,4%);

Таблица 3.9. - Локализация высыпаний у больных витилиго

Анатомическая область	мужчины		женщины		P	Всего %	
	абс	%	абс	%			
Волосистая часть головы	19	30,2	26	32,9	>0,05	45	31,7
Лицо	51	80,9 ¹	49	62	=0,015	100	70,4
Шея	39	61,9	46	58,2	>0,05	85	59,9
Туловище	50	79,4	66	83,5	>0,05	116	81,7
Верхние конечности	37	58,7	48	60,8	>0,05	85	59,9
Кисти	41	65,1	55	69,6	>0,05	96	67,6
Подмышечные области	17	27	31	39,2	>0,05	41	33,8
Нижние конечности	37	58,7	40	50,6	>0,05	77	54,2
Стопы	38	60,3	43	54,4	>0,05	81	57
Паховые области	26	41,3	37	46,8	>0,05	55	38,7
Половые органы	27	42,9	26	32,9	>0,05	53	37,3
Анальная область	18	28,6	19	24	>0,05	37	26,1
Всего	63	44,4	79	55,6		142	100

Примечание: P – статистическая разница между показателями мужчин и женщин (по критерию χ^2 для таблиц 2 + 2).

- 80,9%, ж - 62%), кистей (67,6%; 65,1% и 69,6%), шеи (59,9%; 61,9% и 58,2%), стоп (57%; 60,3% и 54,4%), верхних (58,5%; 58,7% и 60,8%) и нижних конечностей (54,2%; 58,7% и 50,6%), реже – на коже подмышечной области (33,8%; 27% и 39,2%), волосистой части головы (31,7%; 30,2% и 32,9%) и перианальной области (26,1%; 28,6% и 24%).

Таким образом, значительно чаще отмечается распространенное витилиго, чаще в прогрессирующей стадии заболевания. Женщины болеют чаще мужчин. Дерматоз чаще встречается в младшей возрастной группе. Большинство больных страдают средней степенью тяжести дерматоза.

Глава 4. Результаты лабораторных исследований

У всех больных в периферической крови исследованы основные показатели иммунной системы и некоторые микроэлементы.

4.1. Результаты иммунологических исследований

В таблице 4.1 приведены результаты иммунологических исследований

Таблица 4.1. – Состояние иммунологических показателей у пациентов с витилиго

Показатель	Контрольная группа	Больные (n = 142)	P
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,96 \pm 0,06	1,83 \pm 0,04	> 0,05
Лимфоциты, %	29,8 \pm 0,9	28,1 \pm 0,6	> 0,05
CD3-лимфоциты, %	69,9 \pm 1,2	62,5 \pm 1,0	<0,02
CD4-лимфоциты, %	43,1 \pm 1,3	33,3 \pm 0,84	<0,001
CD8-лимфоциты, %	25,9 \pm 0,9	19,3 \pm 0,7	<0,001
CD4 / CD8	1,72 \pm 0,09	1,86 \pm 0,05	> 0,05
CD19-лимфоциты, %	14,6 \pm 0,7	16,0 \pm 0,5	> 0,05
IgA, г/л	2,06 \pm 0,13	2,64 \pm 0,10	<0,01
IgM, г/л	1,88 \pm 0,10	2,22 \pm 0,09	<0,05
IgG, г/л	11,8 \pm 0,6	13,7 \pm 0,4	<0,05
ЦИК, г/л	2,43 \pm 0,17	3,33 \pm 0,14	<0,001
ФНО - α , пг/мл	6,25 \pm 0,35	10,54 \pm 0,27	<0,001
ИЛ-2, пг/мл	4,85 \pm 0,36	7,47 \pm 0,27	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,08 \pm 0,13	3,69 \pm 0,18	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	9,66 \pm 0,63	6,2 \pm 0,21	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	8,26 \pm 0,49	5,44 \pm 0,21	<0,001

Примечание: P-статистическая значимость различия между показателями обеих групп (по Стьюденту).

Из таблицы 4.1. видно, в общей популяции обследованных больных витилиго по сравнению с контрольной группой определяются нарушения в содержании в крови 12 (75%) из 16 исследованных показателей иммунной системы. Уровень всех трех показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов) у больных был ниже, чем у здоровых людей (P соответственно <0,02 – 0,001). Эти данные говорят о значительном подавлении

клеточного иммунитета у пациентов с витилиго.

Количество CD3– общих Т-лимфоцитов в пределах нормы у 53 (37,3%) пациентов, уменьшено – у 72 (50,7%), повышено - у 17 (12%). Уровень CD4 лимфоцитов снижен у 76 (53,5%) пациентов, увеличен - у 21 (14,8%), в пределах нормы – у 45 (31,7%). Содержание CD8-супрессорных Т-лимфоцитов понижено у 73 (51,4%) больных, увеличено – у 23 (16,2%), норма – у 46 (32,4%).

Гуморальный иммунитет проявил свою активность. Цифры содержания IgA в сыворотке крови больных витилиго ($2,64 \pm 0,1$ г/л) были выше, чем в норме ($2,06 \pm 0,13$ г/л, $P < 0,01$). У больных обнаружены выраженные нарушения в уровне ЦИК ($3,33 \pm 0,14$ г/л) – это выше, чем в контроле ($2,43 \pm 0,17$ г/л, $P < 0,001$). Содержание Ig A высокое у 75 (52,8%) пациентов, низкое – у 23 (16,2%), в норме – у 44 (31%). Высокий уровень ЦИК был у 78 (54,9%) больных, низкий – у 19 (13,4%), нормальный - у 45 (31,7%).

В крови у пациентов с витилиго обнаружены значительные изменения в количественном содержании исследованных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: концентрация провоспалительного ФНО – α была 1,7 раза больше, чем в контрольной группе (соответственно $10,54 + 0,27$ пг/мл и $6,25 \pm 0,35$ пг/мл, $P < 0,001$), ИЛ-2 – в 1,5 раза ($7,47 + 0,27$ пг/мл и $4,85 + 0,36$ пг/мл, $P < 0,001$), ИЛ-6 – в 1,8 раза ($3,69 + 0,18$ пг/мл и $2,08 \pm 0,13$ пг/мл, $P < 0,001$). Высокая активность ФНО - α , ИЛ-2 и ИЛ-6 выявлена соответственно у 79 (55,6%), 77 (54,2%) и 81 (57%) пациентов, низкая – у 16 (11,3%), 17 (12%) и 11 (7,7%), соответствовала нормальным цифрам – у 47 (33,1%), 48 (33,8%) и 50 (35,2%).

Количество противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с витилиго было меньше, чем в контрольной группе: ИЛ-4 и ИЛ-10 - оба в 1,5 раза (соответственно $6,2 \pm 0,21$ пг/мл и $9,66 \pm 0,63$ пг/мл, $P < 0,001$; $5,44 + 0,21$ пг/мл и $8,26 \pm 0,49$ пг/мл, $P < 0,001$). Низкая активность ИЛ-4 и ИЛ-10 выявлена соответственно у 72 (50,7%) и 75 (52,8%) больных, нормальная – у 56 (39,4%) и 51 (35,9%), повышенная – у 14 (9,9%) и 16 (11,3%).

Исследование показало, что у пациентов с витилиго иммунологические нарушения зависели от активности процесса (таблица 4.2.)

Таблица 4.2. - Иммунологические нарушения у пациентов в зависимости от стадии витилиго

Показатель	Контроль. группа	Стадии витилиго	
		Прогрессирующ. (n = 84)	Стационарная (n = 58)
Лимфоциты, абс.	1,96 ± 0,06	1,65 ± 0,05 ^{4 (4)}	1,93 ± 0,06
Лимфоциты, %	29,8 ± 0,9	27,3 ± 0,8 ¹	29,5 ± 0,9
CD3 (Т-лимф.), %	69,9 ± 1,2	60,3 ± 1,3 ^{4 (2)}	65,5 ± 1,3 ²
CD4 (Т-хелперы), %	43,1 ± 1,3	30,5 ± 1,0 ^{4 (4)}	37,4 ± 1,1 ³
CD8 (Т-супресс.), %	25,9 ± 0,9	17,6 ± 0,8 ^{4 (2)}	21,1 ± 0,9 ³
CD4 / CD8	1,72 ± 0,09	1,87 ± 0,07	1,85 ± 0,08
CD19 (В-лимф.), %	14,6 ± 0,7	16,4 ± 0,7	14,9 ± 0,8
IgA, г/л	2,06 ± 0,13	2,78 ± 0,11 ⁴	2,46 ± 0,12 ¹
IgM, г/л	1,88 ± 0,1	2,33 ± 0,1 ³	2,05 ± 0,11
IgG, г/л	11,8 ± 0,6	14,8 ± 0,5 ³	11,7 ± 0,6
ЦИК, г/л	2,43 ± 0,17	3,53 ± 0,15 ^{4 (1)}	3,05 ± 0,16 ¹
ФНО-α, пг/мл	6,25 ± 0,35	11,35 ± 0,33 ^{4 (4)}	9,17 ± 0,36 ⁴
ИЛ-2, пг/мл	4,85 ± 0,36	8,26 ± 0,34 ^{4 (4)}	6,38 ± 0,37 ²
ИЛ-6, пг/мл	2,08 ± 0,13	4,24 ± 0,23 ^{4 (4)}	2,89 ± 0,22 ³
ИЛ-4, пг/мл	9,66 ± 0,63	5,56 ± 0,27 ^{4 (4)}	7,27 ± 0,31 ³
ИЛ-10, пг/мл	8,26 ± 0,49	4,76 ± 0,28 ^{4 (4)}	6,55 ± 0,32 ²

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: 1 – P < 0,05; 2 – P < 0,02; 3 – P < 0,01; 4 – P < 0,001; достоверность различия между показателями обеих групп: (1) - P < 0,05; (2) – P < 0,02; (3) - P < 0,01; (4) - P < 0,001.

У больных витилиго (таблица 4.2.) в период активности дерматоза наблюдаются выраженные изменения, кроме CD4/CD8 коэффициента (иммунорегуляторный индекс, ИРИ) и CD19 лимфоцитов, состояния 14 (87,5%) из 16 ингредиентов, как клеточного, так и гуморального иммунитета, что отражается в их содержании в крови пациентов. Низкие по сравнению с нормой цифры уровня показателей клеточного иммунитета говорят об уменьшении его активности. Содержание CD3–Т-общих лимфоцитов, как и их CD4 и CD8

популяций, у больных было достоверно меньше, чем в контрольной группе, составляя соответственно $60,3 \pm 1,4\%$ ($P < 0,001$), $30,5 \pm 1,0\%$ ($P < 0,001$) и $17,6 \pm 0,8\%$ ($P < 0,001$).

Об активности гуморального иммунитета у пациентов с прогрессирующей стадией витилиго говорит повышенный (на 35,6%), чем в контрольной группе, уровень Ig A ($2,78 \pm 0,11$ г/л, $P < 0,001$), Ig M – на 23,9% ($2,33 \pm 0,10$ г/л, $P < 0,01$), Ig G – на 25,4% ($14,8 \pm 0,5$ г/л, $P < 0,01$), ЦИК – на 45% ($3,53 \pm 0,15$ г/л, $P < 0,001$).

Об активации гуморального иммунитета у пациентов в стадии прогрессирования заболевания показывают также высокие у них в крови цифры концентрации провоспалительных цитокинов: содержание ФНО - α ($11,35 \pm 0,33$ пг/мл) превосходило нормальные величины в 1,8 раза ($P < 0,001$), ИЛ-2 – в 1,7 раза ($8,26 \pm 0,34$ пг/мл, $P < 0,001$), ИЛ-6 – в 2 раза ($4,24 \pm 0,23$ пг/мл, $P < 0,001$).

Противовоспалительные ИЛ-4 и ИЛ-10 в стадии активности кожного процесса отметились низким содержанием (оба в 1,7 раза): ИЛ-4 ($5,56 \pm 0,27$ пг/мл, $P < 0,001$), ИЛ-10 – ($4,76 \pm 0,28$ пг/мл, $P < 0,001$),

Из данных таблицы 4.2. видно, что в период стабилизации патологического процесса, в который постепенно переходит прогрессирующая стадия заболевания, иммунологические нарушения становятся менее выраженными: количество измененных показателей иммунитета и степень выраженности их нарушений меньше, чем при прогрессирующей стадии. У больных со стационарной стадией витилиго остаются измененными 9 (56,3%) из 16 показателей иммунитета: все индексы клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8-лимфоциты) были снижены ($P < 0,02 - 0,01$), из показателей гуморального иммунитета наблюдалось увеличение содержания Ig A и ЦИК ($P < 0,05$), цитокинов (ФНО - α , $P < 0,001$), ИЛ-2 и ИЛ-6 ($P < 0,01$), а ИЛ-4 ($P < 0,01$) и ИЛ-10 ($P < 0,02$), наоборот, снижение.

Достоверное уменьшение в крови больных с прогрессирующей стадией дерматоза содержания CD3 ($P < 0,02$), CD4 ($P < 0,001$), CD8-лимфоцитов ($P < 0,02$),

ИЛ-4, ИЛ-10 (у обоих $P < 0,001$), увеличение - ЦИК ($P < 0,05$), ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 (у всех $P < 0,001$) по сравнению с больными со стационарной стадией, указывает на более значительные нарушения в их иммунной системе.

Иммунологические изменения у больных витилиго были связаны с тяжестью (распространенностью) заболевания (таблица 4.3)

Таблица 4.3. - Состояние иммунологических показателей больных витилиго в зависимости от тяжести (распространенности) процесса

Показатель	Контроль. группа	Клинические формы	
		Локализован- ный (n = 35)	Распространен- ный (n = 107)
Лимфоциты, $\times 10^9$	$1,96 \pm 0,06$	$1,92 \pm 0,06$	$1,72 \pm 0,05^{3(2)}$
Лимфоциты, %	$29,8 \pm 0,9$	$29,3 \pm 1,1$	$27,8 \pm 0,7$
CD3 (Т-лимф.), %	$69,9 \pm 1,2$	$68,4 \pm 1,1$	$60,6 \pm 1,2^{4(4)}$
CD4 (Т-хелп.), %	$43,1 \pm 1,3$	$37,5 \pm 1,4^2$	$31,9 \pm 1,0^{4(3)}$
CD8 (Т-супрес.), %	$25,9 \pm 0,9$	$21,3 \pm 1,2^3$	$18,7 \pm 0,8^4$
CD4 / CD8	$1,72 \pm 0,09$	$1,84 \pm 0,06$	$1,87 \pm 0,06$
CD19 (В-лимф.), %	$14,6 \pm 0,7$	$15,2 \pm 0,6$	$16,3 \pm 0,6$
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$2,43 \pm 0,12^1$	$2,71 \pm 0,12^3$
IgM, г/л	$1,88 \pm 0,10$	$2,1 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,12^1$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,6$	$12,3 \pm 0,6$	$14,1 \pm 0,5^2$
ЦИК, г/л	$2,43 \pm 0,17$	$2,98 \pm 0,20^1$	$3,45 \pm 0,17^4$
ФНО - α , пг/мл	$6,25 \pm 0,35$	$8,23 \pm 0,40^3$	$11,32 \pm 0,31^{4(4)}$
ИЛ-2, пг/мл	$4,85 \pm 0,36$	$6,34 \pm 0,46^2$	$7,84 \pm 0,32^{4(2)}$
ИЛ-6, пг/мл	$2,08 \pm 0,13$	$2,94 \pm 0,20^3$	$3,93 \pm 0,23^{4(3)}$
ИЛ-4, пг/мл	$9,66 \pm 0,63$	$7,84 \pm 0,40^1$	$5,78 \pm 0,24^{4(4)}$
ИЛ-10, пг/мл	$8,26 \pm 0,49$	$6,54 \pm 0,32^4$	$5,08 \pm 0,26^{4(3)}$

Примечание: статистическая значимость различий к показателям контрольной группы: 1 – $P < 0,05$; 2 – $P < 0,02$; 3 – $P < 0,01$; 4 – $P < 0,001$; статистическая значимость различий между показателями обеих групп: (1) – $P < 0,05$, (2) – $P < 0,02$, (3) – $P < 0,01$. (4) – $P < 0,001$.

Из данных таблицы 4.3. видно, что в крови больных с локализованным витилиго в сравнении с показателями контрольной группы изменены 9 из 16 показателей иммунной системы: 2 из 3 ингредиентов клеточного и 7 – из 13 –

гуморального. Выявлено снижение уровня CD4 ($P < 0,02$) и CD8 лимфоцитов ($P < 0,01$). Среди показателей гуморального иммунитета у больных локальным витилиго выявляются повышенные цифры содержания IgA ($P < 0,05$), ЦИК ($P < 0,05$), высокий уровень ФНО- α ($P < 0,01$), ИЛ-2 ($P < 0,02$) и ИЛ-6 ($P < 0,01$), а противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 - ниже (P соответственно $< 0,05$ и $< 0,001$).

У пациентов с тяжелыми (распространенными) формами заболевания иммунологические нарушения были значительно выражены по сравнению с больными с локализованным витилиго. Это проявилось изменением у них 12 из 16 показателей иммунитета – в 1,3 раза больше, чем у вторых. Помимо абсолютной лимфопении, у них был снижен уровень всех трех показателей клеточного иммунитета (CD3- лимфоцитов, их CD4 и CD8 популяций), ИЛ-4 и ИЛ-10 был значительно меньше, чем в контроле, составив соответственно $60,6 \pm 1,2\%$ ($P < 0,001$), $31,9 \pm 1,0\%$ ($P < 0,001$), $18,7 \pm 0,8\%$ ($P < 0,001$), $5,78 \pm 0,24$ пг/мл ($P < 0,001$) и $5,08 \pm 0,24$ ($P < 0,001$). Среди показателей гуморального иммунитета у больных с тяжелым течением дерматоза повышенные цифры содержания имели Ig A ($2,71 \pm 0,12$ г/л, $P < 0,01$) Ig M ($2,25 \pm 0,12$ г/л, $P < 0,05$), IgG ($14,1 \pm 0,5$ г/л, $P < 0,02$) и ЦИК ($3,45 \pm 0,17$ г/л, $P < 0,01$). Высокая активность была и у провоспалительных цитокинов ФНО- α ($11,32 \pm 0,31$ пг/мл, $P < 0,001$), ИЛ-2 ($7,84 \pm 0,32$ пг/мл, $P < 0,001$) и ИЛ-6 ($3,93 \pm 0,23$ пг/мл, $P < 0,001$).

Значительные нарушения иммунитета у пациентов генерализованным витилиго характеризовались выражено низким уровнем CD3, CD4 лимфоцитов, ИЛ-4 (у всех $P < 0,001$) и ИЛ-10 ($P < 0,01$), увеличенной активностью ФНО- α ($P < 0,001$), ИЛ-2 ($P < 0,02$) и ИЛ-6 ($P < 0,01$) по сравнению с лицами, имевшими ограниченные формы заболевания.

Нарушения в содержании иммунологических ингредиентов у больных витилиго с разной продолжительностью дерматоза были различными, что видно из данных таблицы 4.4.

Как свидетельствуют результаты таблицы 4.4, у пациентов с витилиго,

болеющими дерматозом менее 5 лет, выявляются нарушения 10 из 16 показателей иммунитета. Супрессия клеточного иммунитета состояла в достоверном по сравнению с данными здоровых людей уменьшении содержания CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов (P соответственно $<0,05 - 0,001$), также определен низкий уровень ИЛ-4 ($P <0,01$) и ИЛ-10 ($P <0,01$). На повышение активности гуморального

Таблица 4.4. - Состояние иммунологических показателей больных витилиго в зависимости от давности заболевания

Показатель	Контрольная группа	Длительность болезни	
		До 5 лет (n = 82)	Свыше 5 лет (n = 60)
Лимфоциты, $\times 10^9$	$1,96 \pm 0,06$	$1,82 \pm 0,05$	$1,75 \pm 0,06^2$
Лимфоциты, %	$29,8 \pm 0,9$	$28,9 \pm 0,7$	$27,6 \pm 0,8$
CD3 (Т-лимфоциты), %	$69,9 \pm 1,2$	$65,6 \pm 1,3^1$	$61,2 \pm 1,2^4(2)$
CD4 (Т-хелперы), %	$43,1 \pm 1,3$	$35,5 \pm 1,2^4$	$30,6 \pm 1,1^4(2)$
CD8 (Т-супрессоры), %	$25,9 \pm 0,9$	$20,8 \pm 1,0^3$	$17,2 \pm 1,1^4(1)$
CD4 / CD8	$1,72 \pm 0,09$	$1,83 \pm 0,08$	$1,88 \pm 0,09$
CD19 (В-лимф.), %	$14,6 \pm 0,7$	$15,3 \pm 0,8$	$16,8 \pm 0,9$
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$2,52 \pm 0,11^2$	$2,81 \pm 0,12^4$
IgM, г/л	$1,88 \pm 0,10$	$2,09 \pm 0,12$	$2,38 \pm 0,13^3$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,6$	$12,7 \pm 0,6$	$14,7 \pm 0,7^3$
ЦИК, г/л	$2,43 \pm 0,17$	$3,06 \pm 0,17^2$	$3,73 \pm 0,18^4(2)$
ФНО- α , пг/мл	$6,25 \pm 0,35$	$9,33 \pm 0,33^4$	$12,02 \pm 0,34^4(4)$
ИЛ-2, пг/мл	$4,85 \pm 0,36$	$6,68 \pm 0,31^3$	$8,73 \pm 0,33^4(4)$
ИЛ-6, пг/мл	$2,08 \pm 0,13$	$3,34 \pm 0,21^4$	$4,15 \pm 0,23^4(2)$
ИЛ-4, пг/мл	$9,66 \pm 0,63$	$7,08 \pm 0,30^3$	$5,05 \pm 0,27^4(4)$
ИЛ-10, пг/мл	$8,26 \pm 0,49$	$6,11 \pm 0,33^3$	$4,55 \pm 0,28^4(3)$

Примечание: статистическая значимость различий к показателям контрольной группы: 1 – $P <0,05$; 2 – $p <0,02$; 3 – $P <0,01$; 4 – $P <0,001$; статистическая значимость различий между данными обеих групп: (1) – $P <0,05$, (2) – $P <0,02$, (3) – $P <0,01$.

иммунитета у больных витилиго указывает увеличение в их крови, по отношению к контрольной группе, содержания IgA ($P <0,02$), ЦИК ($P <0,02$), ФНО- α (P

<0,001), ИЛ-2 (P <0,01) и ИЛ-6 (P <0,001).

У больных, страдающих витилиго более 5 лет, нарушения иммунитета были в 1,3 раза больше чем у пациентов, болеющих дерматозом до 5 лет. У них изменены 13 из 16 показателей иммунитета: абсолютное число лимфоцитов, содержание CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов значительно меньше, чем в контроле (P <0,02 – 0,001), также наблюдались выражено низкие цифры цитокинов ИЛ-4 (P <0,001) и ИЛ-10 (P <0,001).

О высокой активности гуморального иммунитета у больных с длительностью болезни более 5 лет свидетельствует выраженное увеличение содержания IgA (P <0,001), IgM (P <0,01) и ЦИК (P <0,01). Высокий уровень активности проявили также провоспалительные ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 (у всех P <0,001).

Выраженно глубокая степень иммунологического нарушения у больных, страдавших витилиго более 5 лет, по сравнению с лицами, болевшими дерматозом менее 5 лет, видна из достоверно измененного содержания у первых в сравнении со вторыми CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов, ЦИК, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 (P <0,05 – 0,001).

Иммунологические показатели у больных наследственно-обусловленным и приобретенным витилиго были следующими (таблица 4.5.)

Таблица 4.5. - Иммунологические показатели больных наследственно- обусловленным и приобретенным витилиго

Показатель	Контроль-ная группа	Больные витилиго	
		Наследствен (n = 29)	Приобретен. (n = 113)
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,96 \pm 0,06	1,77 \pm 0,05 ¹	1,82 \pm 0,06
Лимфоциты, %	29,8 \pm 0,9	29,1 \pm 1,1	27,8 \pm 0,7
CD3 (Т-лимфоциты), %	69,9 \pm 1,2	61,2 \pm 1,2 ⁴	64,4 \pm 1,1 ³
CD4 (Т-хелперы), %	43,1 \pm 1,3	31,8 \pm 1,3 ⁴	33,8 \pm 1,0 ⁴
CD8 (Т-супрессоры), %	25,9 \pm 0,9	17,5 \pm 1,1 ⁴	19,8 \pm 0,8 ⁴
CD4 / CD8	1,72 \pm 0,09	1,88 \pm 0,09	1,76 \pm 0,07
CD19 (В-лимф.), %	14,6 \pm 0,7	15,4 \pm 0,8	16,2 \pm 0,6

Продолжение таблицы 4.5.

IgA, г/л	2,06 ± 0,13	2,58 ± 0,13 ²	2,68 ± 0,12 ³
IgM, г/л	1,88 ± 0,10	2,30 ± 0,13 ²	2,19 ± 0,12 ¹
IgG, г/л	11,8 ± 0,6	13,9 ± 0,6 ²	12,7 ± 0,7
ЦИК, г/л	2,43 ± 0,17	3,04 ± 0,19 ¹	3,42 ± 0,17 ⁴
ФНО-α, пг/мл	6,25 ± 0,35	11,38 ± 0,39 ⁴⁽¹⁾	10,31 ± 0,33 ⁴
ИЛ-2, пг/мл	4,85 ± 0,36	7,77 ± 0,41 ⁴⁽²⁾	6,28 ± 0,32 ³
ИЛ-6, пг/мл	2,08 ± 0,13	3,84 ± 0,22 ⁴	3,63 ± 0,21 ⁴
ИЛ-4, пг/мл	9,66 ± 0,63	5,08 ± 0,41 ⁴⁽²⁾	6,49 ± 0,27 ³
ИЛ-10, пг/мл	8,26 ± 0,49	4,78 ± 0,33 ⁴⁽¹⁾	5,62 ± 0,26 ⁴

Примечание: статистическая значимость различия к показателям контрольной группы: 1 – P <0,05; 2 – P <0,02; 3 – P <0,01; 4 – P <0,001; статистическая значимость различия между данными обеих групп: (1) - P <0,05, (2) - P <0,02 13,9 ± 0,6².

Нарушения иммунитета (таблица 4.5.) у пациентов двумя типами витилиго носят схожий характер, однако они больше выражены при наследственно- обусловленном варианте дерматоза. Больные с генетическим типом витилиго имели изменения 13 показателей иммунитета, больные с приобретенным - меньше. Подавление клеточного иммунитета при первом типе заболевания было выражено больше, чем при втором. У пациентов с наследственным витилиго помимо низкого в сравнении с контрольной группой содержания всех трех показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов, P у всех <0,01) отмечается уменьшение общего количества лимфоцитов в крови (P <0,05), ИЛ-4 и ИЛ-10 (P у обоих индексов <0,001). Со стороны гуморального иммунитета, у больных наследственным типом витилиго были изменены 8 из 10 исследованных его показателей. Содержание IgA, IgM, IgG и ЦИК в сыворотке крови больных было выше, чем в норме (P <0,05 – 0,02),

У больных приобретенным витилиго степень иммунологических нарушений со стороны клеточного иммунитета была несколько меньше. Уровень всех 3 его показателей был изменен (P <0,01 – 0,001), однако абсолютное количество лимфоцитов в крови больных было в пределах нормы. Активность

гуморального иммунитета у больных приобретенным витилиго была немного ниже, чем у пациентов с наследственным: у них были также изменены 8 из 10 исследованных его показателей, однако степень этих нарушений была меньше. Содержание IgA, IgM, ЦИК, ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 в крови у больных приобретенным витилиго было больше, чем у здоровых людей (P колебалось от <0,05 до <0,001), а ИЛ-4 и ИЛ-10 – меньше (P <0,001)

Более выраженные изменения иммунитета у пациентов генетически-связанным типом дерматоза доказываются также достоверно более высокими цифрами содержания у них ФНО- α , ИЛ-2 (P <0,05 – 0,02) и низкими - ИЛ-4 (P <0,02) и ИЛ-10 (P <0,05) в сравнении с больными приобретенным витилиго.

Уровень показателей иммунитета в крови больных женского и мужского пола не отличался (разница статистически недостоверна).

Таким образом, у пациентов с витилиго обнаруживаются изменения в иммунной системе, заключающиеся в подавлении клеточного иммунитета и активности - гуморального, высокой активности провоспалительных цитокинов и, наоборот, низкой – противовоспалительных. Изменения иммунитета больше выражены у пациентов наследственно-обусловленным типом витилиго, прогрессирующим, длительным, тяжелым течением заболевания.

4.2. Результаты биохимических исследований

Содержание изученных микроэлементов в сыворотке крови больных витилиго указано в таблице 4.6.

Таблица 4.6. – Уровень меди и цинка в сыворотке крови больных витилиго

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Больные (n = 142)	P
Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,6	9,9 ± 0,3	<0,001
Медь, мкмоль/л	15,4 ± 0,7	10,8 ± 0,3	<0,001

Примечание: P – статистическая значимость различий.

Как свидетельствуют данные таблицы 4.6. воспалительный процесс в организме пациентов с витилиго связан не только с иммунологическими, но и с биохимическими нарушениями, изменениями в обмене микроэлементов.

Содержание исследованных микроэлементов в сыворотке крови больных витилиго было намного ниже, чем у здоровых людей: цинка - в 1,5 раза ($P < 0,01$), меди - в 1,4 раза ($P < 0,01$).

Содержание меди в сыворотке крови было низким у 81 (57%) больного, в пределах нормальных величин – у 61 (43%). Количество цинка ниже данных контрольной группы обнаружено у 87 (61,3%) больных, было нормальным – у 55 (35,8%). Увеличение уровня меди цинка не выявлено ни в одном случае.

Содержание микроэлементов в сыворотке крови больных витилиго с разной длительностью заболевания приведено в таблице 4.7.

Таблица 4.7. - Содержание микроэлементов в сыворотке крови больных витилиго в зависимости от продолжительности заболевания

Показатель	Контрольная группа	Длительность заболевания	
		До 5 лет (n = 82)	Больше 5 лет (n = 60)
Цинк, мкмоль/л	$14,7 \pm 0,7$	$11,5 \pm 0,5^3$	$9,5 \pm 0,4^{4(3)}$
Медь, мкмоль/л	$15,4 \pm 0,6$	$12,4 \pm 0,5^3$	$10,4 \pm 0,4^{4(3)}$

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 3 – $P < 0,01$; 4 - $P < 0,001$; статистическая значимость различий между данными обеих групп: (3) – $P_1 < 0,01$;

Из данных таблицы 4.7. видно, что у пациентов с витилиго концентрация изученных микроэлементов в крови с продолжительностью заболевания уменьшалась. Так, если содержание цинка в крови больных, страдавших витилиго до 1 года, составило $11,5 \pm 0,5$ мкмоль/л ($P < 0,05$), а меди $12,4 \pm 1,0$ мкмоль/л ($P < 0,05$), то у больных с длительностью болезни больше 5 лет отмечались более выраженные изменения: уровень цинка уменьшился до $9,5 \pm 0,8$ мкмоль/л ($P < 0,001$), меди - до $10,4 \pm 0,9$ мкмоль/л ($P < 0,01$).

Содержание микроэлементов у больных с разными стадиями витилиго было следующим (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. - Содержание микроэлементов в сыворотке крови больных с разными стадиями витилиго

Показатель	Контрольная группа	Стадии витилиго	
		Активности (n = 84)	Стабилизации (n = 58)
Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,7	9,1 ± 0,4 ⁴⁽³⁾	11,1 ± 0,5 ⁴
Медь, мкмоль/л	15,4 ± 0,6	10,2 ± 0,5 ⁴⁽¹⁾	11,7 ± 0,5 ⁴

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 4 - P < 0,001; статистическая значимость различий между данными обеих групп: (1) - P₁ < 0,05, (3) – P₁ < 0,01;

У больных витилиго в стадии прогрессирования (таблица 4.8.) уменьшение содержания цинка и меди было более выражено, чем в стационарной стадии. У больных со стационарной стадией витилиго содержание цинка в крови было на 32,4% меньше, чем у здоровых людей, а меди - на 31,6%, у больных в стадии прогрессирования заболевания – намного ниже: цинка - на 61,5%, меди – на 51%.

Содержание микроэлементов от тяжести заболевания указано в таблице 4.9.

Таблица 4.9. - Содержание микроэлементов в сыворотке крови больных витилиго в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	Контрольная группа	Степень тяжести заболевания	
		Легкая (n = 35)	Тяжелая (n = 107)
Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,7	12,0 ± 0,6 ²	9,3 ± 0,3 ⁴⁽⁴⁾
Медь, мкмоль/л	15,4 ± 0,6	12,3 ± 0,6 ³	10,3 ± 0,3 ⁴⁽³⁾

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 2 – P < 0,02, 3 – P < 0,01; статистическая значимость различий между данными обеих групп: (3) - P < 0,01, (4) - P < 0,001.

У больных локальным витилиго (таблица 4.9.) в сравнении с данными контрольной группы выявлено уменьшение содержания, как цинка, так и меди: цинка – на 22,5% (12,0 ± 0,6 мкмоль/л - у больных, в контрольной группе - 14,7 ± 0,7 мкмоль/л, P < 0,05), меди – на 25,2% (соответственно 12,3 ± 0,6 мкмоль/л и

15,4 ± 0,6 мкмоль/л, P <0,05).

Более выраженные изменения микроэлементов отмечены у больных с тяжелыми (распространенными) формами витилиго. Содержание цинка у таких больных (9,3 ± 0,3 мкмоль/л) было значительно меньше (на 58,1%, P <0,001), меди - на 49,5% - (10,3 ± 0,3 мкмоль/л), (P <0,01), чем у здоровых людей.

Содержание микроэлементов у больных с наследственно – отягощенным и приобретенным типами витилиго отражено в таблице 4.10.

Таблица 4.10. - Содержание микроэлементов в сыворотке крови больных с приобретенным и наследственно-обусловленным витилиго

Показатель	Контрольная группа	Тип витилиго	
		Приобретенный (n = 113)	Наследственный- обусловлен. (29)
Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,7	10,0 ± 0,3 ³	9,5 ± 0,6 ⁴
Медь, мкмоль/л	15,4 ± 0,6	10,9 ± 0,3 ⁴	10,4 ± 0,6 ⁴

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 3 – P <0,01, 4 – P <0,001.

У пациентов обоими типами витилиго (таблицы 4.10) определяются примерно одинаковые изменения в содержании исследованных микроэлементов. Процент уменьшения содержания цинка и меди от данных контрольной группы в сыворотке крови больных приобретенным и наследственно-обусловленным типами витилиго различался незначительно: содержание цинка было меньше – соответственно на 47% (p <0,01) и 56,4% (P <0,01), меди – на 41,3% (P <0,01) и 49,5% (P <0,01).

Содержание микроэлементов в сыворотке крови больных мужчин и женщин не отличалось (разница статистически недостоверна).

Таким образом, исследованиями установлено, что в крови пациентов с витилиго наблюдается значимо низкий уровень содержания цинка и меди, что указывает на определенное значение этих нарушений в патогенезе заболевания.

Глава 5. Результаты лечения больных витилиго

Непосредственные результаты лечения больных витилиго мы начинали изучать после 3 - 6 месяцев проводимой терапии с использованием следующих критериев: при получении клинической ремиссии (клинического выздоровления) или значительного улучшения результат лечения считался положительным, улучшение цвета кожи в области очагов депигментаций - удовлетворительный результат, неудовлетворительный результат - цвет кожи в очагах витилиго не изменился или изменился незначительно.

Клиническое выздоровление – репигментация 96 -100% площади очагов депигментации кожи (отличный результат), отсутствие новых пятен витилиго, нормализация измененных лабораторных показателей.

Значительное улучшение – восстановление пигмента на 51 -95% площади очагов депигментации (хороший результат). Улучшение или нормализация измененных лабораторных показателей.

Улучшение – уменьшение площади депигментации на 49 -25% от первоначальной (удовлетворительный результат). Улучшение измененных лабораторных показателей.

Незначительное улучшение – репигментация менее 25 -10% площади пятен витилиго, отсутствие эффекта - отсутствие динамики в очагах депигментации или репигментация менее 10% площади поражений, появление новых пятен витилиго или увеличение «старых», отсутствие динамики в измененных лабораторных показателях.

Отдаленные результаты терапии оценивались в продолжительности 2 лет по длительности сохранности пигментации в бывших очагах депигментации и количеству больных с рецидивами витилиго.

С целью объективного анализа эффективности примененных способов лечения пациенты с витилиго были распределены на 4 группы с приблизительно одинаковой клинической картиной, активностью и длительностью дерматоза.

5.1. Результаты лечения больных традиционными средствами

Первой группе (сравнения 1), в которую вошли 30 больных, проведено традиционное лечение. 6 (20%) больных страдали витилиго от нескольких месяцев до 1 года, 13 (43,3%) – 1 до 5 лет, 11 (36,7%) – больше 5 лет.

Наследственно-обусловленным витилиго болели 6 (20%) пациентов, приобретенным – 24 (80%). Группа состояла из 8 (26,7%) пациентов с I степенью тяжести витилиго (локализованные, относительно легкие формы), 17 (56,7%) – со II степенью тяжести заболевания (средняя степень тяжести), у 5 (16,7%) больных было тяжелое течение дерматоза (III степень тяжести). Прогрессирующая стадия дерматоза выявлена у 17 (56,7%) больных, стационарная – у 13 (43,3%). Прогрессирующим течением заболевания страдали 5 больных с легкой степенью тяжести витилиго, 9 – со средней, 3 – с тяжелой, стационарным – соответственно 3, 8 и 2.

Проведенная терапия всеми больными была перенесена хорошо, побочных эффектов и осложнений не отмечено.

Непосредственные результаты терапии обычными средствами были следующими (рисунок 5.1.).

Из данных рисунка 5.1 видно, что традиционная терапия из 30 больных дала положительные результаты у 13 (43,3%), у 4 (13,3%) из них достигнуто клиническое выздоровление (репигментация на 96 – 100% площади витилиго), у 9 (30%) – значительное улучшение (репигментация от 51 до 95% поверхности поражения). Удовлетворительный результат (улучшение, репигментация на площади 25-49% депигментации) получен у 7 (23,3%) больных, неудовлетворительный (репигментация менее 25% поверхности депигментации) – у 10 (33,3%).

Тяжесть течения заболевания влияла на результаты лечения. Среди больных с относительно легкими формами витилиго положительные результаты от проведенного лечения были получены у 7 (87,5%) пациентов: клиническое выздоровление – у 3 (37,5%), значительное улучшение – у 4 (50%). Улучшение

отмечено у 1 (12,5%) больного. Положительные результаты достигнуты у 6 (35,3%) пациентов со средним течением заболевания: клиническое выздоровление и

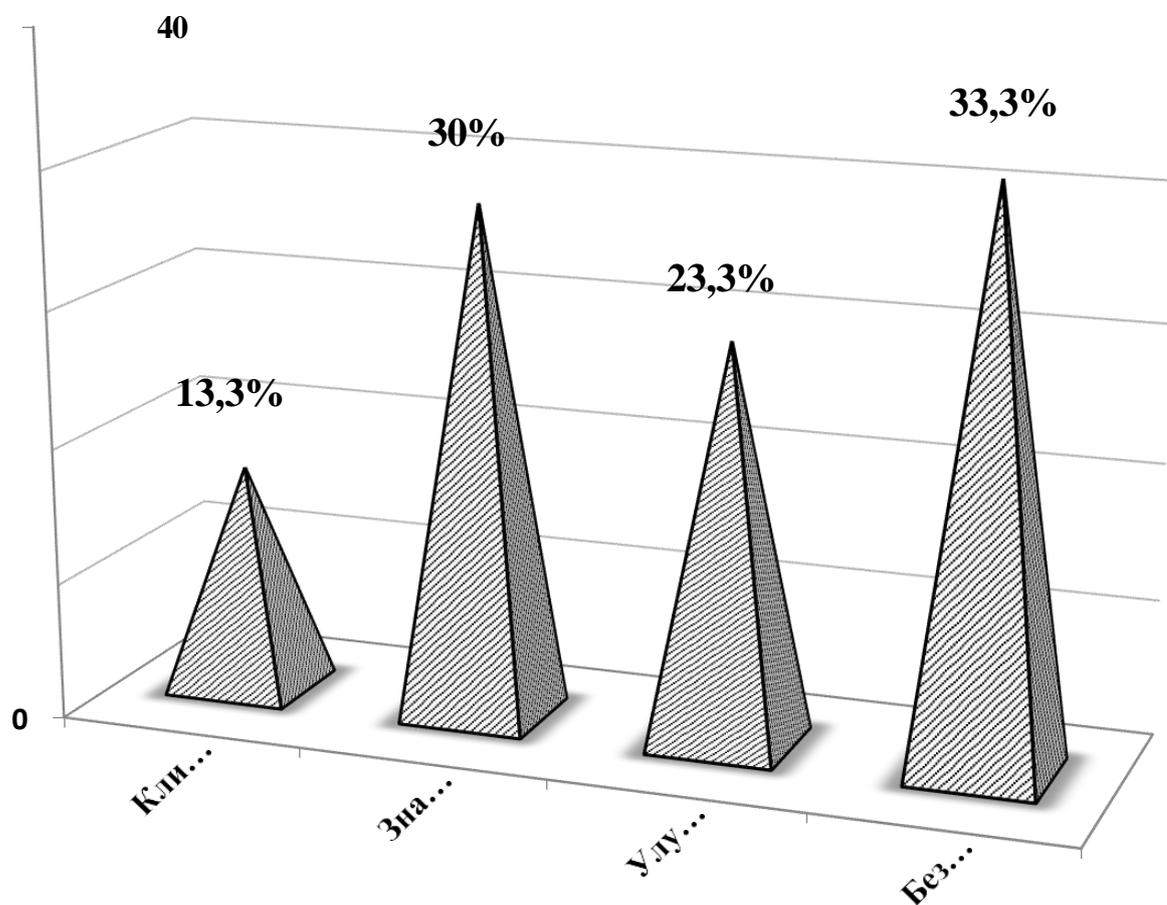


Рисунок 5.1. – Результаты лечения больных витилиго обычными средствами значительное улучшение соответственно у 1 (5,9%) и 5 (29,5%) больных. Удовлетворительный результат наблюдался в 4 (23,6%) случаях, неудовлетворительный – в 7 (41,2%). Только у 2 (40%) больных с тяжелым течением дерматоза обычные средства дали удовлетворительный результат, у 3 (60%) - лечение было неэффективным.

Среди 17 больных с прогрессирующей стадией витилиго традиционное лечение дало положительные результаты у 5 (29,4%), при стационарной стадии – у 8 (61,5%) из 13 больных. Клиническое выздоровление получено у 2 (11,8%) больных со стадией прогресса заболевания и 2 (15,4%) – в стационарной стадии, значительное улучшение – соответственно у 3 (16,7%) и 6 (46,2%). Удовлетворительный итог от лечения отмечен у 4 (23,5%) больных с прогрессирующей стадией дерматоза, неудовлетворительный – у 8 (47,1%),

среди больных в стационарной стадии – соответственно у 3 (23,1%) и 2 (15,4%).

Результаты традиционного лечения зависели от давности заболевания. Так, среди больных с продолжительностью дерматоза до 1 года положительный эффект от лечения зафиксирован был у 5 (83,3%), среди болеющих от 1 до 5 лет – у 5 (38,5%), страдающих витилиго более 5 лет – у 3 (27,3%): клиническое выздоровление достигнуто соответственно у 2 (33,3%), 1 (7,7%) и 1 (9,1%) больного, значительное улучшение – у 3 (50%), 4 (30,8%) и 2 (18,2%). Улучшение получено у 3 (23,1%) больных с длительностью заболевания от 1 до 5 лет и 4 (36,4%) – свыше 5 лет, неудовлетворительный результат – соответственно у 5 (38,5%) и 4 (36,4%), а также у 1 (16,7%) - болеющего несколько месяцев.

Среди больных приобретенным витилиго положительные результаты обычными средствами наблюдались в 9 (37,5%) случаях, удовлетворительный – в 6 (25%), неудовлетворительный - в 9 (37,5%), среди больных наследственно - отягощенным вариантом дерматоза – соответственно в 4 (66,7%), 1 (16,7%) и 1 (16,7%). Клиническое выздоровление определено соответственно у 1 (16,7%) и 3 (12,5%), значительное улучшение – у 3 (50%) и 6 (25%).

Эффективность лечения оценивалась также по динамике иммунологических нарушений (таблица 5.1.).

Данные таблицы 5.1 показывают, что до лечения у больных витилиго по сравнению с данными контрольной группы был изменен уровень 12 из 18 лабораторных ингредиентов: 10 из 16 показателей иммунитета (CD3, CD4 и CD8-лимфоциты, IgA, ЦИК, ФНО - α , ИЛ- 2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10), а также микроэлементов цинка и меди. После традиционного лечения нормализовалось содержание только 1 (10%) теста - IgA, другие исследованные показатели оставались измененными.

Следует отметить, что эффективность лечения отразилась на динамике изменений исследованных лабораторных показателей. У 13 больных с положительным эффектом традиционной терапии уровень большинства

измененных показателей иммунитета (кроме ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4), включая CD4 и CD8-лимфоциты, и 2 биохимических - (цинка и меди) к концу лечения соответствовал нормальным величинам. У больных с удовлетворительным результатом лечения иммунологические и биохимические нарушения улучшились незначительно, с неудовлетворительным - не улучшились.

Таблица 5.1. - Динамика иммунологических нарушений у больных витилиго, получивших традиционную терапию

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / л$	$1,96 \pm 0,06$	$1,87 \pm 0,08$	$1,81 \pm 0,08$
Лимфоциты, %	$29,8 \pm 0,9$	$29,3 \pm 1,0$	$28,7 \pm 0,9$
CD3 (Т-лимфоциты), %	$69,9 \pm 1,2$	$63,7 \pm 1,3^3$	$65,2 \pm 1,2^2$
CD4 (Т-хелперы), %	$43,1 \pm 1,3$	$35,2 \pm 1,2^4$	$38,4 \pm 1,1^2$
CD8 (Т-супрессоры), %	$25,9 \pm 0,9$	$21,2 \pm 1,1^3$	$23,2 \pm 1,1^1$
CD4 / CD8	$1,72 \pm 0,09$	$1,82 \pm 0,08$	$1,74 \pm 0,07$
CD19 (В-лимфоциты), %	$14,6 \pm 0,7$	$16,1 \pm 0,7$	$15,2 \pm 0,6$
Ig A, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$2,48 \pm 0,13^1$	$2,31 \pm 0,11$
Ig M, г/л	$1,88 \pm 0,10$	$2,09 \pm 0,12$	$1,95 \pm 0,11$
Ig G, г/л	$11,8 \pm 0,6$	$13,1 \pm 0,7$	$12,2 \pm 0,5$
ЦИК, г/л	$2,43 \pm 0,17$	$3,05 \pm 0,18^2$	$2,93 \pm 0,16^1$
ФНО- α , пг/мл	$6,25 \pm 0,35$	$9,94 \pm 0,39^4$	$8,93 \pm 0,36^4$
ИЛ-2, пг/мл	$4,85 \pm 0,36$	$7,03 \pm 0,37^4$	$6,58 \pm 0,35^3$
ИЛ-6, пг/мл	$2,08 \pm 0,13$	$3,24 \pm 0,21^4$	$2,91 \pm 0,20^3$
ИЛ-4, пг/мл	$9,66 \pm 0,63$	$6,55 \pm 0,33^4$	$6,98 \pm 0,31^3$
ИЛ-10, пг/мл	$8,26 \pm 0,49$	$5,87 \pm 0,29^4$	$6,37 \pm 0,27^3$
Цинк, мкмоль/л	$14,7 \pm 0,7$	$10,3 \pm 0,5^4$	$11,2 \pm 0,6^3$
Медь, мкмоль/л	$15,4 \pm 0,6$	$11,1 \pm 0,5^4$	$12,2 \pm 0,6^3$

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – P < 0,05, ² – P < 0,02, ³ – P < 0,01, ⁴ – P < 0,001.

Таким образом, эффективность традиционного лечения больных витилиго составила 43,3%.

Эффективность традиционного лечения на следующей фотографии:



Фотография 1. – Больная Н., 5 лет
Дз: витилиго, локализованная форма
До лечения



Фотография 2. – Та же больная,
через 5 лет
Клиническое выздоровление

5.2. Результаты сочетанного метода лечения больных витилиго.

Пациентам второй группы (сравнения 2, 35 больных), 9 (25,7%) из которых страдали легкой степенью тяжести витилиго, 17 (48,6%) – средней, 9 (25,7%) – тяжелой, проводилось сочетанное лечение традиционными средствами и системным глюкокортикостероидным препаратом метилпреднизолоном (метипред). Продолжительность болезни от нескольких месяцев до 1 года была у 7 (20%) больных, от 1 до 5 лет – у 15 (42,9%), больше 5 лет - у 13 (37,1%). Приобретенным витилиго страдали 29 (82,9%) больных, наследственно – отягощенным – 6 (17,1%). Стадия активности заболевания была у 21 (60%) больного, стационарная – у 14 (40%). У 5 из 9 пациентов с легким течением дерматоза была прогрессирующая стадия, у 4 – стационарная, из 17 – с II степенью тяжести – соответственно у 10 и 7, из 9 - с III степенью – у 6 и 3.

Лечение пациенты перенесли хорошо. Побочные эффекты в процессе применения метипреда, преимущественно после 4-5 недель терапии, наблюдались у 11 (31,4%) больных: у 4 (11,4%) - отмечены стафилодермии

[у 2 (5,7%) – единичные фолликулиты, у 2 (5,7%) – обострение акне], у 3 (8,6%) - незначительное увеличение массы тела с проявлениями кушингоида (одутловатость лица), у 2 (5,7%) женщин – незначительный гипертрихоз на лице), у 2 (5,7%) больных с сахарным диабетом - незначительное увеличение уровня сахара в крови. С назначением соответствующей терапии побочные действия метипреда через 4-6 недель после окончания лечения у всех больных прошли.

Ближайшие результаты сочетанного лечения больных витилиго приведены на рисунке 5.2.

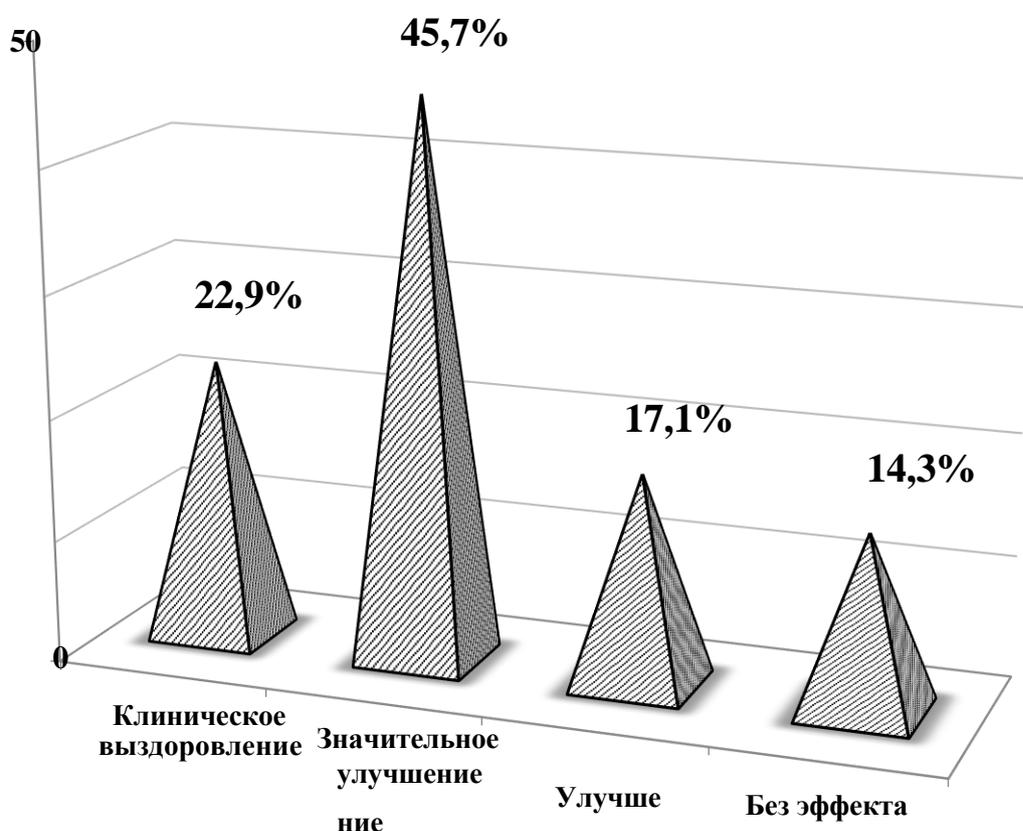


Рисунок 5.2. – Результаты сочетанного лечения больных витилиго

Данные рисунка 5.2 свидетельствуют о том, что из 35 пациентов, получивших сочетанное лечение, положительный эффект наблюдался у 24 (68,6%), у 8 (22,9%) из которых достигнуто клиническое выздоровление, у 16 (45,7%) – значительное улучшение. Улучшение (удовлетворительный результат) отмечено у 6 (17,1%) больных, эффекта от лечения не было – у 5 (14,3%).

Среди 9 больных с легким течением дерматоза (локализованные формы витилиго) положительные результаты лечения отмечены были у всех, при этом клиническое выздоровление достигнуто у 4 (44,4%) больных, значительное улучшение – у 5 (55,6%). Среди 17 больных со средним течением болезни положительные результаты обнаружались у 12 (70,6%): клиническое выздоровление - у 4 (23,5%), значительное улучшение – у 8 (47%). Улучшение выявлено у 4 (23,5%) больных, неудовлетворительный результат наблюдался у 1 (5,9%) больного. Из 9 больных с тяжелыми формами дерматоза у 3 (33,3%) наблюдалось значительное улучшение, у 2 (22,2%) – улучшение. Сочетанное лечение было неудовлетворительным у 4 (44,4%) больных с тяжелой степенью заболевания.

Сочетанное лечение среди 21 пациента с прогрессирующей стадией дерматоза дало положительные результаты у 11 (52,4%): клиническое выздоровление – у 3 (14,3%), значительное улучшение – у 8 (38%), среди 14 больных со стационарной стадией – соответственно у 5 (35,7%) и 8 (57,1%). Удовлетворительный результат отмечен у 3 (14,3%) больных с прогрессирующей стадией заболевания и 1 (7,1%) - со стационарной, неудовлетворительный – только у 5 (23,8%) больных с прогрессирующей стадией витилиго.

Давность заболевания оказала влияние на результаты сочетанного лечения. У всех 7 больных с продолжительностью болезни до 1 года после сочетанного лечения был определен положительный эффект, при этом клиническое выздоровление отмечено у 4 (57,1%) из них, значительное улучшение – у 3 (42,9%). Из 15 больных, страдавших дерматозом от 1 до 5 лет, положительный результат был у 11 (73,3%): клиническое выздоровление – у 3 (20%), значительное улучшение – у 8 (53,4%); среди 13 больных с длительностью витилиго более 5 лет – у 6 (46,1%): соответственно у 1 (16,7%) и 5 (83,3%). Удовлетворительный итог наблюдался у 2 (13,3%) больных с длительностью витилиго до 5 лет, неудовлетворительный – также у 2 (13,3%), среди болеющих более 5 лет - соответственно у 4 (30,8%) и 3 (23,1%).

Лечение больных с приобретенным и наследственным типами витилиго обычными средствами и метилпреднизолоном дало примерно одинаковые результаты: положительный эффект был отмечен соответственно у 20 (69%) из 29 и у 4 (66,7%) из 6 больных, удовлетворительный – у 5 (17,2%) и 1 (16,7%), неудовлетворительный - у 4 (13,8%) и 1 (16,7%). Клиническое выздоровление достигнуто у 6 (20,7%) больных с приобретенным витилиго, значительное улучшение – у 14 (49,5%), среди больных с наследственно-обусловленным – соответственно у 2 (33,3%) и 2 (33,3%).

Динамика изменений лабораторных показателей больных витилиго, получивших лечение традиционными средствами и метилпреднизолоном, до и после терапии были следующие (таблица 5.2.).

Таблица 5.2. - Динамика лабораторных показателей больных витилиго, получивших традиционное лечение и метилпреднизолон

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / л$	$1,96 \pm 0,06$	$1,76 \pm 0,07^1$	$1,83 \pm 0,06$
Лимфоциты, %	$29,8 \pm 0,9$	$27,4 \pm 0,8$	$28,8 \pm 0,7$
CD ₃ (Тлимфоциты), %	$69,9 \pm 1,2$	$61,8 \pm 1,3^4$	$65,6 \pm 1,1^2$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,1 \pm 1,3$	$34,6 \pm 1,3^4$	$38,1 \pm 1,2^2$
CD ₈ (Т-супрессоры), %	$25,9 \pm 0,9$	$20,6 \pm 1,2^4$	$23,2 \pm 1,1$
CD ₄ / CD ₈	$1,72 \pm 0,09$	$1,80 \pm 0,07$	$1,75 \pm 0,06$
CD19 (В-лимфоциты), %	$14,6 \pm 0,7$	$15,2 \pm 0,7$	$14,7 \pm 0,6$
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$2,53 \pm 0,13^2$	$2,35 \pm 0,12$
IgM, г/л	$1,88 \pm 0,10$	$2,14 \pm 0,11$	$1,97 \pm 0,10$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,6$	$12,6 \pm 0,7$	$12,1 \pm 0,6$
ЦИК, г/л	$2,43 \pm 0,17$	$3,11 \pm 0,18^3$	$2,82 \pm 0,16$
ФНО- α , пг/мл	$6,25 \pm 0,35$	$10,15 \pm 0,37^4$	$9,44 \pm 0,34^4$
ИЛ-2, пг/мл	$4,85 \pm 0,36$	$7,23 \pm 0,41^4$	$6,35 \pm 0,36^3$
ИЛ-6, пг/мл	$2,08 \pm 0,13$	$3,43 \pm 0,22^4$	$2,76 \pm 0,20^2$

Продолжение таблицы 5.2

ИЛ-4, пг/мл	9,66 ± 0,63	6,48 ± 0,34 ⁴	7,86 ± 0,32 ^{2 (2)}
ИЛ-10, пг/мл	8,26 ± 0,49	5,76 ± 0,31 ⁴	6,95 ± 0,27 ^{2 (2)}
Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,7	10,3 ± 0,5 ⁴	12,5 ± 0,4 ^{2 (2)}
Медь, мкмоль/л	15,4 ± 0,6	11,1 ± 0,5 ⁴	13,3 ± 0,4 ^{2 (3)}

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – P < 0,05, ² – P < 0,02, ³ – P < 0,01, ⁴ – P < 0,001; достоверность различия к данным до лечения: ⁽¹⁾ – P < 0,05.

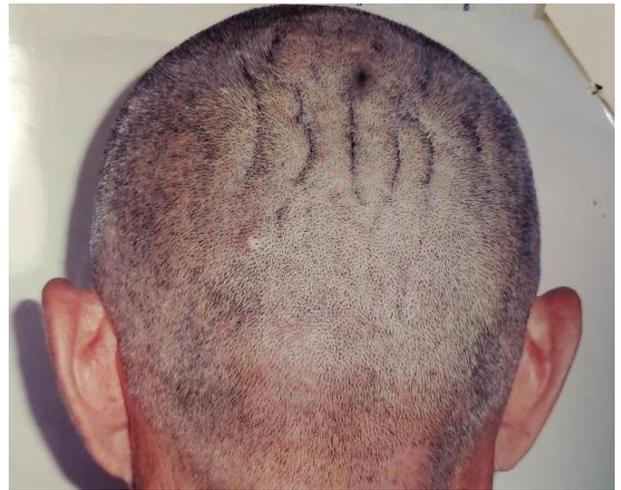
Из таблицы 5.2. видно, что до получения сочетанного лечения у больных витилиго было изменено содержание 13 из 18 исследованных лабораторных показателей: 11 из 16 – иммунологических и оба – биохимических. После лечения содержание 5 (45,5%) иммунологических тестов (общее количество лимфоцитов, CD3, CD8-лимфоцитов, IgA и ЦИК) вернулось к нормальным значениям, уровень остальных измененных показателей имел тенденцию к нормализации. У пациентов с положительными результатами терапии активность подавляющего большинства измененных иммунологических показателей, кроме ФНО-α и ИЛ-2, и цинка нормализовалась, у больных с удовлетворительным и неэффективным итогом лечения – оставалась нарушенной.

Таким образом, сочетанное лечение традиционными препаратами и метилпреднизолоном больных витилиго показало значимо лучшую эффективность, чем лечение только обычными средствами: положительные результаты составили соответственно 68,6% и 43,3% (p<0,02).

Пример эффективности сочетанного лечения пациентов с витилиго (фотографии больных до и после лечения):



Фотография 3. – Больной М., 49 лет
DS: витилиго, локализованная форма
До лечения



Фотография 4. – Тот же больной, через
4 месяца после лечения
Клиническое выздоровление

5.3. Результаты смешанного метода лечения больных витилиго.

Третьей группе (сравнения 3, 35 человек), которая состояла, как и больные второй группы, из 9 (25,7%), 17 (48,6%) и 9 (25,7%) пациентов, страдавших соответственно I, II и III степенью тяжести течения витилиго, применялось смешанное лечение традиционными средствами, системно пигментин, топически – утром раствор хлорметина гидрохлорид, вечером мазь клобетазол. От нескольких месяцев до 1 года продолжительность болезни была у 7 (20%) больных, от 1 до 5 лет – у 15 (42,9%), больше 5 лет - у 13 (37,1%). Генетически – обусловленный тип витилиго выявлен у 6 (17,1%) больных, приобретенный - у 29 (82,9%). Стадия прогрессирования дерматоза диагностирована у 21 больного (у 5 - с локализованным витилиго, у 10 – со средним течением, у 6 – с тяжелым), стационарная – у 14: соответственно у 4, 7, 3. Непосредственные результаты смешанного лечения больных витилиго были следующими (рисунок 5.3).

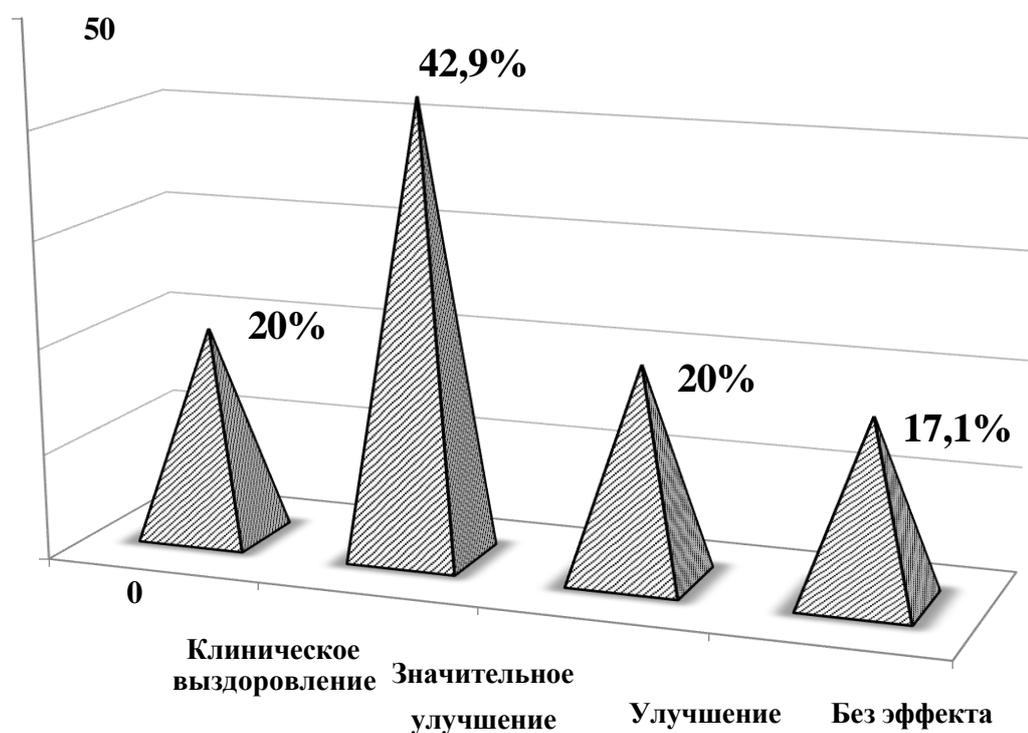


Рисунок 5.3. - Непосредственные результаты смешанного лечения больных витилиго.

Данные рисунка 5.3 показывают, что среди 35 больных, которым применено смешанное лечение, положительная эффективность его достигла 62,9% (n = 22), удовлетворительная - 20% (n = 7), неудовлетворительная - 17,1% (n = 6). Клиническое выздоровление отмечено у 7 (20%) больных, значительное улучшение - у 15 (42,9%).

У всех 9 больных с локализованным витилиго (относительно легкая форма болезни) смешанное лечение дало положительный результат: клиническое выздоровление достигнуто в 4 (44,4%) случаях, значительное улучшение – в 5 (55,5%).

Среди 17 больных со средней степенью тяжести заболевания положительный эффект получен у 10 (58,8%), при этом клиническое выздоровление отмечено у 3 (17,6%) больных, значительное улучшение – у 7 (41,2%). Улучшение наблюдалось у 5 (29,4%) больных, неудовлетворительный результат - у 2 (11,8%). У 3 (33,3%) из 9 больных с тяжелой степенью дерматоза получено видимое улучшение, у 2 (22,2%) – улучшение, неудовлетворительный результат - у 4 (44,4%).

Смешанная терапия дала положительный результат 10 (47,6%) из 21 пациентам с прогрессирующим течением заболевания: клиническое выздоровление - 3 (14,3%), значительное улучшение - 7 (33,3%), а также 12 (85,7%) из 14 пациентов в стадии стабилизации: соответственно у 4 (33,3%) и 8 (66,7%). Удовлетворительный результат лечения отмечен у 5 (23,8%) больных с прогрессирующей стадией заболевания и 2 (14,3%) - со стационарной, неудовлетворительный – у 6 (28,6%) больных с прогрессирующей стадией витилиго.

Продолжительность заболевания также оказала влияние на результаты смешанной терапии. Положительный результат был получен у всех 7 больных с давностью болезни до 1 года: клиническое выздоровление - у 3 (42,9%), значительное улучшение – у 4 (57,2%). Положительный эффект был достигнут у 9 (75%) из 12 больных с длительностью витилиго от 1 до 5 лет, при этом клиническое выздоровление получено у 2 (16,7%) пациентов, значительное улучшение – у 7 (58,3%). При продолжительности дерматоза более 5 лет положительный результат был отмечен у 6 (37,5%) больных, среди них клиническое выздоровление - у 2 (12,5%), значительное улучшение - у 4 (25%). Улучшение при длительности витилиго от 1 до 5 лет обнаружено у 2 (16,7%) больных, отсутствие эффекта - у 1 (8,4%), при длительности витилиго более 5 лет – соответственно у 5 (31,3%) и 5 (31,3%).

Смешанное лечение дало положительный результат 16 (57,1%) из 29 больных с приобретенным типом дерматоза: клиническое выздоровление - 5 (17,9%), значительное улучшение – 11 (39,3%), среди пациентов с наследственным витилиго - у 5 (71,4%) из 6: соответственно у 2 (28,6%) и 3 (42,9%). Удовлетворительный итог наблюдался у 6 (21,4%) больных с приобретенным витилиго и 2 (28,6%) – с наследственным, неудовлетворительный - соответственно у 6 (21,4%) и 0.

Динамика иммунологических показателей больных витилиго, получивших смешанное лечение (традиционные средства, пигментин и хлорметина гидрохлорид) была следующей (таблица 5.3).

Как показывают данные таблицы 5.3, до лечения у пациентов витилиго выявлено изменение содержания 14 из 18 лабораторных тестов, среди них 12 иммунологических и 2 биохимических. После лечения уровень 3 (25%) показателей иммунитета (CD3 лимфоцитов, Ig M и IgG) нормализовался, остальных измененных показателей – имел тенденцию к нормализации. Об этом свидетельствует улучшение их содержания в сыворотке крови больных витилиго, а также достоверное повышение после лечения по сравнению с данными до лечения низких цифр активности CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, меди и цинка. У больных с положительным эффектом терапии активность подавляющего большинства измененных иммунологических показателей, а также меди и цинка нормализовалась, у больных с

Таблица 5.3. - Динамика иммунологических показателей больных витилиго, получивших смешанное лечение (традиционные средства, пигментин и хлорметина гидрохлорид)

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9$ / л	$1,96 \pm 0,06$	$1,83 \pm 0,07$	$1,80 \pm 0,06$
Лимфоциты, %	$29,8 \pm 0,9$	$28,9 \pm 1,0$	$28,2 \pm 0,9$
CD3 (Т-лимфоциты), %	$69,9 \pm 1,2$	$64,2 \pm 1,1^3$	$67,6 \pm 1,0^{(1)}$
CD4 (Т-хелперы), %	$43,1 \pm 1,3$	$31,8 \pm 1,2^4$	$36,6 \pm 1,1^{3(2)}$
CD8 (Т-супрессоры), %	$25,9 \pm 0,9$	$18,3 \pm 1,1^4$	$21,6 \pm 1,0^{3(1)}$
CD4 / CD8	$1,72 \pm 0,09$	$1,89 \pm 0,07$	$1,76 \pm 0,06$
CD19 (В-лимфоциты), %	$14,6 \pm 0,7$	$16,5 \pm 0,8$	$15,2 \pm 0,7$
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$2,74 \pm 0,13^3$	$2,47 \pm 0,11^1$
IgM, г/л	$1,88 \pm 0,10$	$2,24 \pm 0,11^1$	$2,07 \pm 0,1$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,6$	$13,9 \pm 0,7^1$	$12,8 \pm 0,6$
ЦИК, г/л	$2,43 \pm 0,17$	$3,48 \pm 0,19^4$	$3,05 \pm 0,17^2$
ФНО- α , пг/мл	$6,25 \pm 0,35$	$10,91 \pm 0,38^4$	$9,85 \pm 0,35^{4(1)}$
ИЛ-2, пг/мл	$4,85 \pm 0,36$	$7,81 \pm 0,42^4$	$6,94 \pm 0,37^3$
ИЛ-6, пг/мл	$2,08 \pm 0,13$	$3,92 \pm 0,21^4$	$3,08 \pm 0,19^{4(2)}$

Продолжение таблицы 5.3.

ИЛ-4, пг/мл	9,66 ± 0,63	5,94 ± 0,37 ⁴	7,34 ± 0,33 ^{3 (2)}
ИЛ-10, пг/мл	8,26 ± 0,49	5,05 ± 0,33 ⁴	6,24 ± 0,27 ^{3 (2)}
Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,7	10,1 ± 0,5 ⁴	12,3 ± 0,6 ^{2 (1)}
Медь, мкмоль/л	15,4 ± 0,6	10,6 ± 0,5 ⁴	13,3 ± 0,6 ^{2 (3)}

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – P < 0,05, ² – P < 0,02, ³ – P < 0,01, ⁴ – P < 0,001; достоверность различия к данным до лечения: ⁽¹⁾ – P < 0,05.

удовлетворительным и неудовлетворительным итогом лечения – осталась нарушенной.

Таким образом, смешанное лечение больных витилиго показало значимо лучшую эффективность, чем терапия только обычными средствами – положительные результаты составили соответственно 68,6% и 43,3% (P < 0,02).

Примеры эффективного лечения больных витилиго сочетанием пигментина, хлорметина гидрохлорида и базисных препаратов (фотографии больных до и после лечения):



**Фотография 5. – Больной Н., 17 лет
DS: витилиго, локализованная форма
До лечения**



**Фотография 6. – Тот же больной,
через 6 месяцев
Клиническое выздоровление**

5.4. Результаты комплексного метода лечения больных витилиго

Больным четвертой группы (основная, 42 человека), состоявшая из 9 (21,4%) больных с легким течением дерматоза, 18 (42,9%) – со средним и 15 (35,7%) – с тяжелым, проведено комплексное лечение системными средствами, которые включали все препараты предыдущих трех групп: традиционные средства (без ПУВА-терапии) плюс метилпреднизолон, пигментин, наружно – хлорметина гидрохлорид и клобетазол. Витилиго от нескольких месяцев до 1 года болели 6 (14,3%) больных, от 1 до 5 лет – 16 (38,1%), больше 5 лет – 20 (47,6%).

Наследственным витилиго страдали 10 (23,8%) больных, приобретенным – 32 (76,2%). У 25 больных была прогрессирующая стадия заболевания (у 6 – с локализованным витилиго, у 11 – с II степенью тяжести дерматоза, у 8 – с тяжелой), у 17 – стационарная (соответственно у 3, 7 и 7).

Большинство больных лечение перенесли хорошо. Побочные действия и осложнения от метипреда возникли у 14 (33,3%) пациентов: у 3 (7,1%) больных – единичные папуло-пустулезные акне на лице, туловище, у 3 (7,1%) – незначительная одутловатость лица, у 2 (4,8%) больных сахарным диабетом – единичные фолликулиты на коже лица и конечностей, у 2 (4,8%) женщин – незначительный гипертрихоз на лице, у 1 (2,4%) – незначительное повышение артериального давления. У всех больных через 1 – 3 месяца после назначения соответствующей терапии побочные эффекты прошли полностью.

Непосредственные результаты комплексной терапии пациентов витилиго представлены на рисунке 5.4.

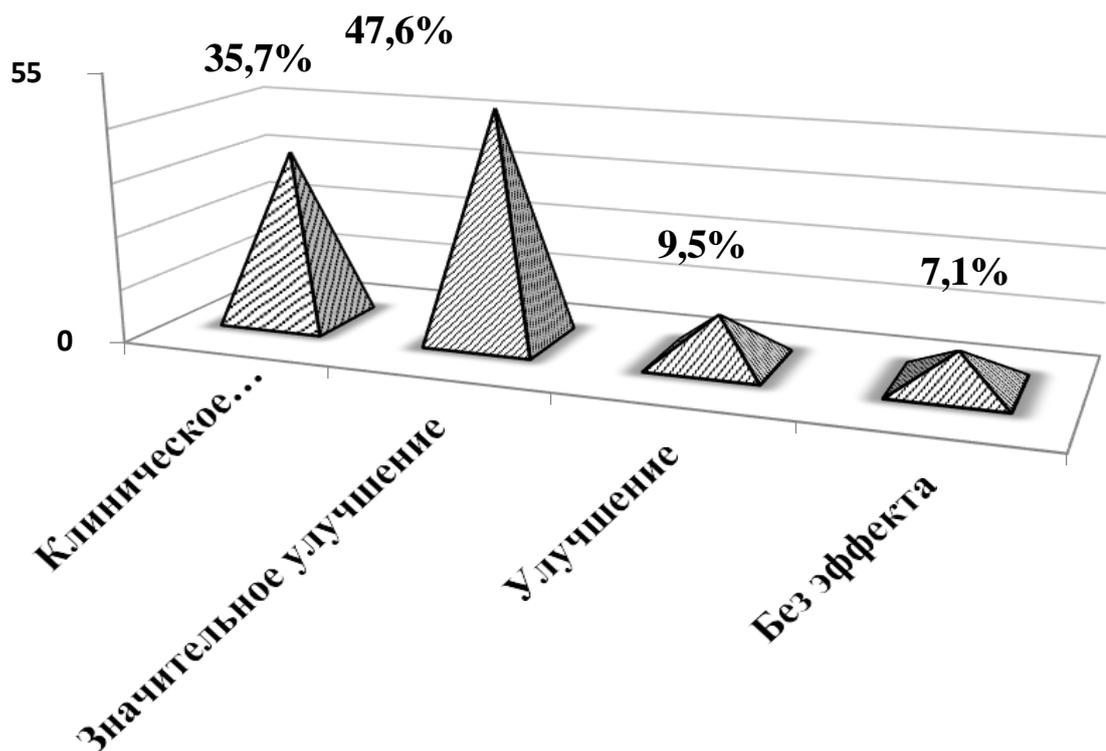


Рисунок 5.4. - Непосредственные результаты комплексной терапии больных витилиго

Показатели рисунка 5.4. иллюстрируют о том, что комплексный метод терапии больных витилиго показал высокую эффективность. У 35 (83,3%) из 42 больных определены положительные результаты, из них клиническое выздоровление – у 16 (38,1%), значительное улучшение – у 19 (45,2%). Комплексное лечение дало удовлетворительный результат (улучшение кожного покрова) у 4 (9,5%) больных, неудовлетворительный – только у 3 (7,1%). Эти больные страдали тяжелой степенью течения дерматоза (у всех 3 больных площадь депигментации составила более 70% кожного покрова).

Эффективность лечения зависела от степени тяжести витилиго. У всех 9 больных с I степенью тяжести заболевания под влиянием комплексной терапии отмечены положительные результаты, при этом у 5 (55,6%) из них наблюдалось клиническое выздоровление, у 4 (44,4%) – значительное улучшение. Среди 18 больных со средним течением витилиго положительный эффект достигнут у 17 (94,4%): клиническое выздоровление – у 7 (38,7%) больных, значительное

улучшение – у 10 (55,5%). У 1 (8,4%) больного получен удовлетворительный результат.

Среди 15 больных с тяжелой степенью витилиго комплексное лечение принесло положительный эффект у 9 (60%): клиническое выздоровление – у 3 (20%), значительное улучшение – у 6 (40%). У 3 (20%) больных наблюдалось улучшение кожного статуса, у 3 (20%) – эффекта от лечения не отмечено (репигментация составила не более 20% площади депигментации).

Среди пациентов с прогрессирующей стадией витилиго положительный эффект получен в 72% (n = 18) случаев: клиническое выздоровление – у 40% больных (n = 10), значительное улучшение – у 32% (n = 8). У 16% (n = 4) больных комплексное лечение дало удовлетворительный результат, у 12% (n = 3) – неудовлетворительный. У всех 17 больных в стадии стабилизации заболевания после комплексного лечения отмечен положительный результат: клиническое выздоровление и значительное улучшение соответственно у 47,1% (n = 8), 53,6% (n = 9) больных.

Результаты комплексного лечения больных витилиго, как и при других использованных методах, зависели от давности болезни. Положительные клинические результаты наблюдались у всех 6 больных с длительностью дерматоза до 1 года (у 4 – клиническое выздоровление, у 2 – значительное улучшение), среди больных с продолжительностью болезни от 1 до 5 лет – у 81,3% больных (у 13 из 16): клиническое выздоровление – у 37,5% (n = 6), значительное улучшение – у 43,8% (n = 7), среди больных с давностью витилиго больше 5 лет – у 80% (у 16 из 20): соответственно у 25% (n = 5) и 55% (n = 11).

Среди больных с разными типами заболевания эффективность комплексного лечения была примерно одинаковой. Положительные результаты отмечены у 80% (n = 8) больных с наследственно – обусловленным витилиго и 84,4% (n = 27) - с приобретенным: клиническое выздоровление – соответственно у 60% (n = 6) и 34,4% (n = 11), значительное улучшение – у 20% (n = 2) и 50% (n = 16).

Под воздействием комплексной терапии произошли положительное сдвиги в лабораторных показателях больных витилиго, о чем свидетельствуют данные таблицы 5.4.

Таблица 5.4. - Динамика лабораторных показателей больных витилиго в процессе комплексного лечения.

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / л$	$1,96 \pm 0,06$	$1,71 \pm 0,06^2$	$1,81 \pm 0,05$
Лимфоциты, %	$29,8 \pm 0,9$	$27,7 \pm 1,1$	$28,8 \pm 1,0$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$69,9 \pm 1,2$	$60,7 \pm 1,1^4$	$66,8 \pm 1,2^{(3)}$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,1 \pm 1,3$	$31,2 \pm 1,3^4$	$38,5 \pm 1,1^{2(4)}$
CD ₈ (Т-супрессоры), %	$25,9 \pm 0,9$	$17,8 \pm 1,1^4$	$23,6 \pm 0,9^{(3)}$
CD ₄ / CD ₈	$1,72 \pm 0,09$	$1,91 \pm 0,07$	$1,81 \pm 0,09$
CD ₁₉ (В-лимфоциты), %	$14,6 \pm 0,7$	$17,2 \pm 0,8$	$15,5 \pm 0,7$
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$2,82 \pm 0,13^4$	$2,36 \pm 0,11^{(1)}$
IgM, г/л	$1,88 \pm 0,10$	$2,29 \pm 0,13^1$	$2,12 \pm 0,12$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,6$	$13,6 \pm 0,7$	$12,8 \pm 0,6$
ЦИК, г/л	$2,43 \pm 0,17$	$3,59 \pm 0,22^4$	$2,87 \pm 0,21^{(1)}$
ФНО- α , пг/мл	$6,25 \pm 0,35$	$11,16 \pm 0,42^4$	$8,15 \pm 0,32^{3(4)}$
ИЛ-2, пг/мл	$4,85 \pm 0,36$	$7,94 \pm 0,45^4$	$6,36 \pm 0,39^{2(2)}$
ИЛ-6, пг/мл	$2,08 \pm 0,13$	$3,97 \pm 0,22^4$	$2,48 \pm 0,19^{(4)}$
ИЛ-4, пг/мл	$9,66 \pm 0,63$	$5,87 \pm 0,41^4$	$7,84 \pm 0,37^{2(3)}$
ИЛ-10, пг/мл	$8,26 \pm 0,49$	$4,93 \pm 0,33^4$	$7,25 \pm 0,25^{1(4)}$
Цинк, мкмоль/л	$14,7 \pm 0,7$	$9,6 \pm 0,4^4$	$12,6 \pm 0,5^{1(4)}$
Медь, мкмоль/л	$15,4 \pm 0,6$	$10,6 \pm 0,4^3$	$13,9 \pm 0,5^{(4)}$

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: 1 – $P < 0,05$, 2 – $P < 0,02$, 3 – $P < 0,01$, 4 – $P < 0,001$; достоверность различия к данным до лечения: ⁽¹⁾ – $P < 0,05$, ⁽²⁾ – $P < 0,02$; ⁽³⁾ – $P < 0,01$, ⁽⁴⁾ – $P < 0,001$.

Из таблицы 5.4. видно, что до комбинированного лечения в крови у больных витилиго определялось нарушение содержания 14 из 18 лабораторных показателей, среди них 12 иммунологических и 2 биохимических: низкий уровень общего количества лимфоцитов, CD₃, CD₄, CD₈-лимфоцитов, ИЛ-4,

ИЛ-10, цинка и меди, высокий – IgA, IgM, ЦИК, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6. Комплексное лечение оказало положительное влияние на состояние измененных лабораторных показателей: содержание 8 (66,7%) иммунологических тестов вернулось к нормальным значениям (абсолютное количество лимфоцитов, CD3, CD8, IgA, IgM, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-10). Уровень остальных измененных показателей имел выраженную тенденцию к нормализации, на что указывает улучшение их содержания в крови пациентов с витилиго, а также достоверное снижение после комплексного лечения по сравнению с их состоянием до лечения высоких цифр содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и увеличение низкого уровня - противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ - 10. У больных с положительными результатами терапии содержание меди, цинка, а также нарушенных до лечения ингредиентов иммунитета, кроме ФНО- α и ИЛ-2, вернулось в норму, у пациентов с отсутствием эффекта лечения – оставалось измененным.

Шкала оценки эффективности ближайших результатов проведенных нами разных методов лечения пациентов с витилиго указана на рисунке 5.5.

Данные рисунка 5.5 демонстрируют, что непосредственные положительные результаты при комплексной терапии (4 группа) отмечены в 83,3% случаев, в то время как среди больных, получивших стандартное лечение (1 группа), они были достигнуты только у 43,3% больных - в 1,9 раза меньше ($P < 0,001$). При смешанном лечении (3 группа) показатель положительных результатов составил 62,9%, при сочетанном (2 группа) - 68,8%, что соответственно в 1,3 ($P < 0,05$) и в 1,2 раза меньше, чем при комплексной терапии.

Второе место по эффективности занял сочетанный метод лечения, который

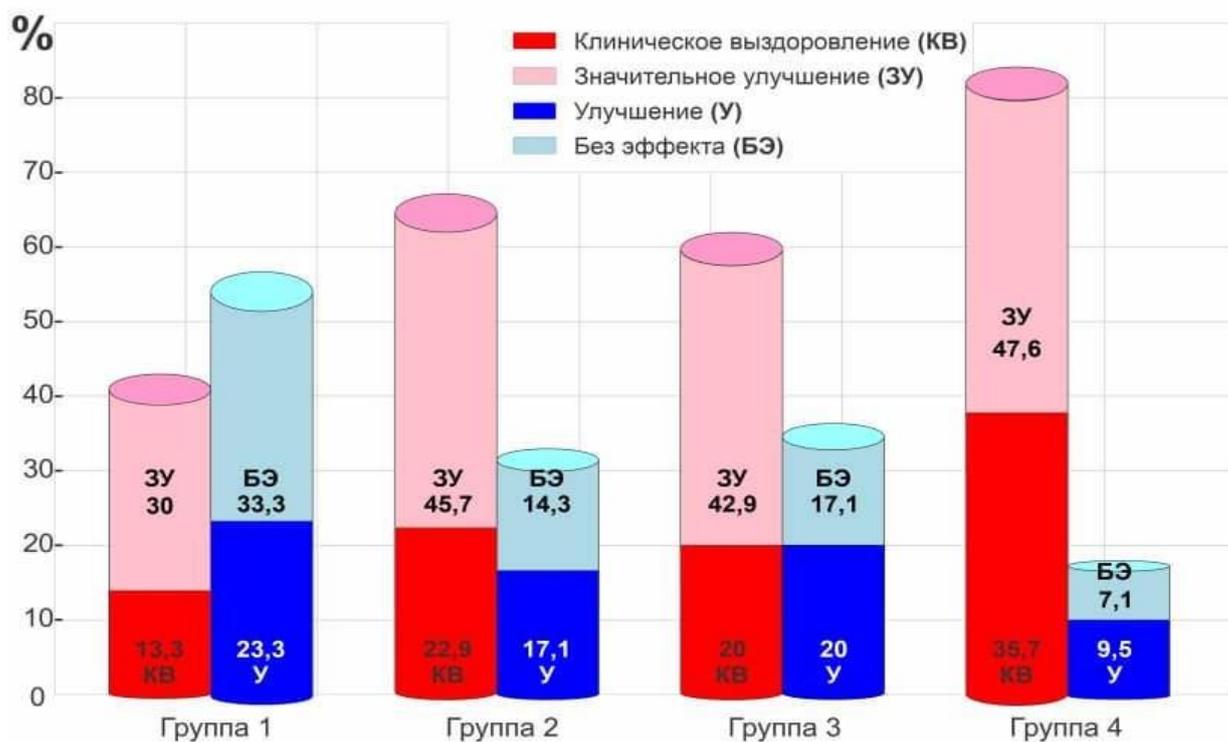


Рисунок 5.5 – Непосредственные результаты разных методов лечения больных витилиго

достиг в 1,6 раза (на 58,2%, $P < 0,05$) лучших показателей, чем традиционный метод и на 9% выше, чем смешанный. Третий результат показал смешанный метод лечения больных витилиго, который в 1,4 раза (на 45,3%, $P < 0,05$) оказался эффективнее традиционного метода.

Среди пациентов с относительно легким течением витилиго (локальные формы дерматоза) 3 метода лечения (комплексный, сочетанный и смешанный) показали положительный результат в 100% случаев, традиционная терапия – лишь в 87,5%. Среди пациентов со средним течением заболевания комплексный метод лечения также достиг высокого положительного результата (у 94,4% больных). Традиционное лечение показало в 2,7 ($P < 0,01$) меньший результат, чем комплексный метод, сочетанное и смешанное методы лечения – соответственно в 1,3 ($P < 0,05$) и в 1,6 раза ($P < 0,05$) хуже. Среди пациентов с тяжелыми формами дерматоза под воздействием комплексного метода терапии положительный клинический эффект наблюдался у 60% больных, при

сочетанном лечении – только у 33,3%, при смешанном – также у 33,3% – в 1,8 раза меньше, чем результаты комплексной терапии. При традиционном лечении среди больных с тяжелым течением витилиго положительный эффект составил 0.

Среди больных с прогрессирующей стадией витилиго комплексный метод лечения показал положительный результат у 72% из них, среди пациентов со стационарной стадией – у 100%. Другие использованные методы лечения дали намного меньшие результаты, чем комплексная терапия. Традиционный метод лечения дал положительный результат только у 29,4% больных с прогрессирующей стадией дерматоза (в 2,4 раза меньше) и 61,5% больных – со стационарной (1,6 раза ниже), сочетанный – соответственно у 52,4% и 92,9% больных (в 1,4 и 1,1 раза хуже), смешанный – у 47,6% и 85,7% больных (- в 1,5 и 1,1 раза).

Эффективность комплексного метода лечения среди больных с приобретенным и наследственно-обусловленным витилиго была примерно одинаковой (соответственно у 84,4% и 80% больных), традиционного, сочетанного и смешанного – меньше: соответственно у 37,5% и 66,7%, 69% и 66,7%, 57,1% и 71,4%.

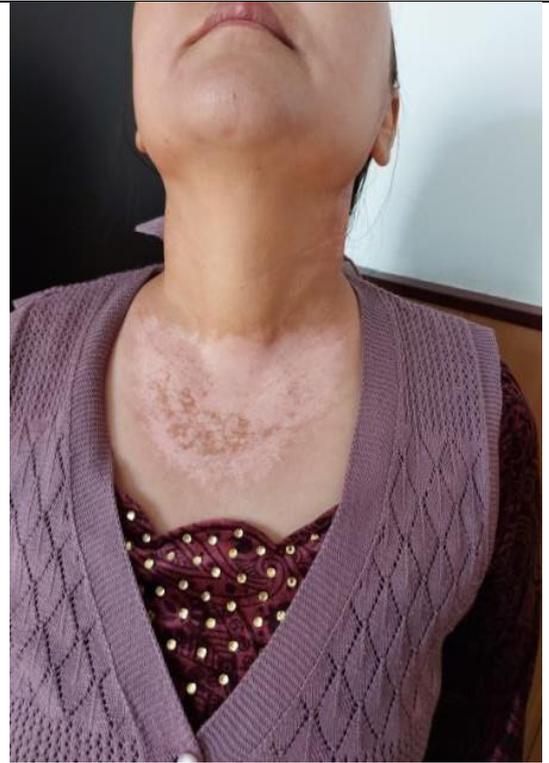
Эффективность комплексного метода лечения больных витилиго показана на следующих фотографиях.



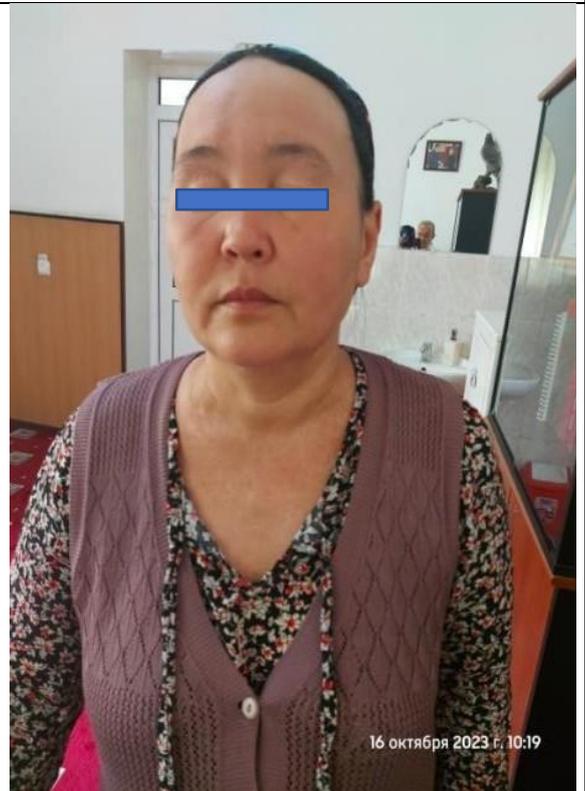
Фотография 7 – Больной Д., 13 лет DS:
витилиго, локализованная форма.
До лечения



Фотография 8 – Тот же больной,
через 6 месяцев после лечения
Клиническое выздоровление



Фотографии 9 и 10 – Больная Ф., 45 лет
DS: витилиго, распространенная форма. **До лечения**



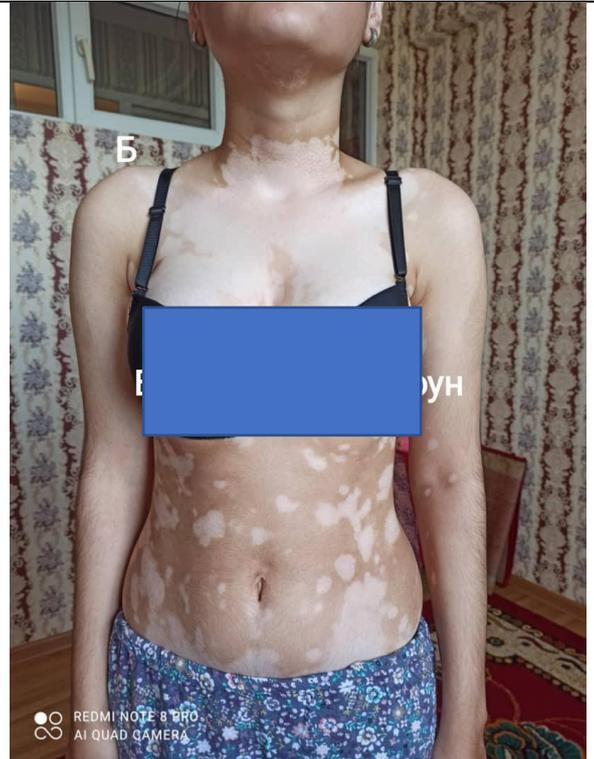
Фотографии 11 и 12 – Та же больная, через 6 месяцев после лечения
Клиническое выздоровление



Фотографии 13 и 14 – Больная У., 16 лет DS: витилиго, распространенная форма До лечения



Фотографии 15 и 16 – Та же больная, через 12 месяцев после лечения
Значительное улучшение



Фотографии 17 и 18 – Больная Б.Х., 22 года
DS: витилиго, распространенная форма
До лечения



Фотографии 19 и 20 – Та же больная, через 12 месяцев после лечения
Клиническое выздоровление



Фотография 21 – Больной З., 35 лет
DS: витилиго, локализованная форма
До лечения



Фотография 22 – Тот же больной,
через 6 месяцев после лечения
Клиническое выздоровление



Фотография 23 – Тот же больной
До лечения



Фотография 24 – Тот же больной
Клиническое выздоровление



Фотография 25 – Тот же больной
До лечения



Фотография 26 – Тот же больной
Клиническое выздоровление



Фотографии 27, 28, 29 – Больная С., 15 лет
DS: витилиго, распространенная форма. До лечения



Фотографии 30, 31, 32 – Та же больная, через 12 месяцев после лечения
Клиническое выздоровление

5.5. Отдалённые результаты лечения больных витилиго

Нами изучена эффективность отдаленных результатов разных методов лечения у больных всех 4 групп. С этой целью были проведены наблюдения в течение 2 лет над больными, у которых использованные методов лечения дали непосредственные положительные клинические результаты. Эффективность отдаленных результатов разных методов лечения оценивалась с учетом продолжительности сохранности нормального цвета кожи в бывших очагах депигментации, количества больных, у которых наблюдались рецидивы

витиго. Всего из 4 исследованных групп под наблюдением находились 66 (70,2%) из 94 больных, у которых после лечения отмечены клиническое выздоровление или значительное улучшение: 7 из 10 больных с 1-й группы, 17 из 24 - с 2-й, 16 из 22 - с 3-й, 26 из 35 – с 4-й. Остальные больные по разным причинам в обследование не были включены (большинство больных в связи с отъездом в другие страны, в основном трудовые мигранты, или со сменой семейного положения, или в течение 2-х лет наблюдения самовольно прекращали общение).

Длительность клинической ремиссии витилиго в период 2-х летнего наблюдения у больных групп исследования была следующей (рисунок 5.6.).

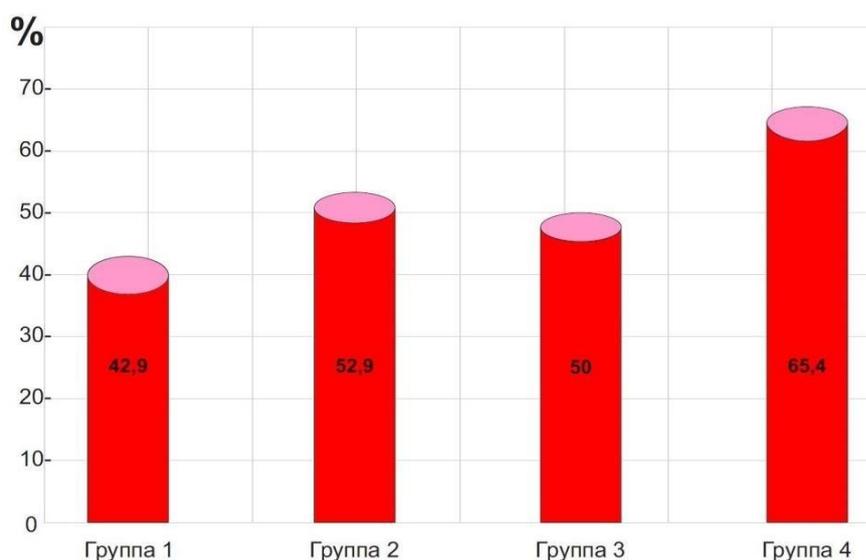


Рисунок 5.6. - Длительность клинической ремиссии витилиго до 2 лет после лечения у больных разных групп.

Данные рисунка 5.6. показывают, что в течение 2 лет наблюдения нормальный цвет кожи в бывших очагах депигментации или стойкий клинический эффект зарегистрирован у 65,4% (n = 17) больных основной группы, среди больных 1-й группы – у 42,9% (n = 3), 2-й группы – у 52,9% (n = 9), 3-й группы – у 50% (n = 8). Результаты исследования показали, что комплексное лечение больных витилиго дает в 1,5 раза (на 52,4%) лучшие отдаленные клинические результаты, чем лечение только ТС (P <0,05), в 1,3 раза (на 31%) – чем смешанное лечение (ТС + П + ХГ, P <0,05) и на 23,6% - чем

сочетанное лечение (ТС + М).

Рецидивы дерматоза в течение первых 6 месяцев диспансерного наблюдения отмечены были у 2 (28,6%) больных, получивших традиционное лечение, у 3 (17,7%) – получивших сочетанное, у 3 (18,7%) – смешанное и 4 (15,4%) – комплексное лечение, в течение 1-го года наблюдения – соответственно у 3 (42,9%), 5 (29,4%), 5 (31,2%) и 6 (23,1%), в течение 2-х лет – у 4 (57,1%), 8 (47,1%).

Комплексное лечение значительно уменьшило число пациентов с рецидивами дерматоза: в сравнении с обычными средствами – в 1,6 раза ($P < 0,05$), с сочетанным лечением – в 1,4 раза ($P < 0,05$), с смешанной терапией – также в 1,4 раза ($P < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что комплексное лечение больных витилиго с использованием ТС + М + П + ХТ - эффективный метод, под влиянием которого достигаются хорошие как непосредственные, так и отдаленные клинические результаты.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

Самым частым заболеванием кожи, проявляющимся полным отсутствием пигмента меланина, является витилиго. Им болеют люди любых рас, в любом возрасте. Его частота в различных популяциях мира колеблется от 0,4% до 2,5%, количество больных витилиго в мире, по данным ВОЗ, достигает 2% населения Земли. В последние годы, как свидетельствуют публикации разных исследователей, отмечается увеличение заболеваемости витилиго и детей, и взрослых. Витилиго оказывает выраженное негативное влияние на психическое состояние и качество жизни больных, особенно при локализации пятен на открытых участках кожи.

Ведущее значение в патогенезе генетически – настроенного организма больных витилиго принадлежит иммунным (аутоиммунным) нарушениям, в которых важную роль играют провоспалительные и противовоспалительные цитокины, однако единого мнения в этом вопросе до сих пор нет. Отсутствие точных знаний об этиологии и патогенезе витилиго являются причиной неэффективности или малой эффективности предложенных многочисленных методов и средств его лечения, включая и новые препараты из группы блокаторов янус-киназ.

Целью исследования было изучение заболеваемости, факторов риска, клиники, некоторых сторон патогенеза и оптимизация лечения витилиго.

Нами проведен анализ статистической медицинской документации (учетная форма № 036), который показал, что первичная заболеваемость (ПЗ) витилиго населения г. Душанбе по данным обращаемости в последние 15 лет увеличилась в 1,3 раза (с 47,1 на 100000 населения в 2000 – 2004 гг. до 60,6 – в 2016 – 2020 гг., $P < 0,05$). Удельный вес (УВ) витилиго в структуре заболеваний кожи увеличился достоверно - в 1,4 раза (с 4,4% в 2000-2004 гг. до 6,1% в 2016-2020 гг. $P < 0,05$): среди взрослых – в 1,4 раза (соответственно с 4,2% до 6,1%, $P < 0,05$), среди детей – в 1,3 раза (с 4,8% до 6,2%, $P < 0,05$).

Увеличение показателя ПЗ витилиго в г. Душанбе связано с ростом в 1,8

раза (с 1392 - в 2000-2004 гг. до 2513 - в 2016-2020 гг.) количества вновь (впервые) выявленных больных дерматозом. Обращаемость больных витилиго в последние годы за врачебной помощью в КВУ города растет, что обусловлено, как с увеличением за 15 лет в 1,4 раз населения г. Душанбе (с 590 000, в среднем, в 2000-2004 гг. до 830 000 – в 2016-2020 гг.), так и с успехами дерматологов в лечении заболевания. Это способствовало распространению информации по типу «сарафанного радио»: передача сведения «из уст в уста» - от пациентов с витилиго, получивших положительное лечение от нас, другим больным.

Результаты нашего исследования подтверждают данные работ многих ученых [Alkhateeb A. et al, 2003; Vibeau K, et al, 2022; Krüger C. et al, 2012; Zhang Y. et al, 2016], которые также выявили увеличение в последние годы распространенности витилиго во многих странах мира. Однако, в некоторых странах ближнего зарубежья (в Республике Казахстан и в Башкирской Республике Российской Федерации) в последние годы, наоборот, наблюдается снижение, как показателя заболеваемости витилиго, так и удельного веса дерматоза в структуре заболеваний кожи [1 Абишев А.Т. и соавт, 2020; 2021; Мухамадеева О.Р. и соавт, 2020]. По нашему мнению, снижение показателя заболеваемости витилиго в этих странах связано с уменьшением из-за отсутствия эффективных препаратов для лечения дерматоза обращаемости больных за медицинской помощью.

Наиболее часто за медицинской помощью обращались больные в возрасте 15 – 20 лет: УВ витилиго в структуре дерматозов в 2000-2004 гг. составил 5,2% (среди мужчин – 4,6%, среди женщин – 5,7%), а в 2016-2020 гг. 8,4% (соответственно 8,1% и 10%), что выше, чем у больных в возрасте 21 - 30 лет, где он в 2000-2004 гг. составил 5% (среди мужчин – 4,4%, среди женщин – 5,4%), в 2016-2020 гг. - 6,8% (соответственно 6,6% и 7%) и у больных старше 30 лет:

соответственно 3,2% (м – 3,2%, ж – 3,3%) и 4,4% (м – 4,2%, ж – 4,6%). Наибольший рост УВ витилиго в структуре заболеваний кожи среди взрослых в последние годы наблюдался также в возрастной группе 15 – 20 лет (на 61,5%

против 36% среди больных в возрасте 21 - 30 лет и 37,5% - старше 30 лет).

Женщины всех возрастных групп, особенно юношеского и молодого возраста за медицинской помощью обращались чаще, чем мужчины, что связано с тем, что родители больше переживают за будущее устройство личной жизни девочек, больных витилиго, в связи с наличием у мусульман, в том числе и у таджиков несправедливого, дискриминационного отношения к больным витилиго. Стигма и дискриминация приводят к обособлению пациентов с витилиго, которые из-за болезни, в основном женщины, не могут устроить личную жизнь, что способствует развитию депрессии у них.

В исследованный 15-летний отрезок времени ПЗ витилиго увеличилась во всех социальных слоях населения. Наибольший рост ПЗ витилиго отмечен среди служащих, предпринимателей и учащихся средних учебных заведений: соответственно в 2,1, в 2 и в 1,9 раза.

Нами обследовано и пролечено 142 больных витилиго в возрасте от 15 до 66 лет: 63 (44,4%) - мужчин, 79 (55,6%) - женщин. Средний возраст больных составил $30,3 \pm 1,5$ лет. 113 (79,6%) больных имели приобретенный витилиго, 29 (20,4%) - наследственно-обусловленный, который больше выявлен среди мужчин (у 23,8%), чем у женщин (у 17,7%, $P < 0,05$).

Длительность дерматоза составила 5 – 6 недель - 10 и более лет: 26 (18,3%) пациентов страдали витилиго до 1 года, 56 (39,4%) - от 1 до 5 лет, от 5 до 10 лет – 36 (25,4%), свыше 10 лет – у 24 (16,9%).

У большинства больных (52,1%) дебют витилиго начался до 20-летнего возраста: у 27 (19%) - в возрасте до 10 лет, у 47 (33,1%) - от 11 до 20 лет. В среднем, дебют витилиго у больных возник в возрасте $19,5 \pm 1,7$ лет. Больных с началом заболевания в возрасте до 20 лет было соответственно в 1,9 ($P < 0,02$) и в 2,5 раза ($P < 0,02$) больше, чем больных с дебютом дерматоза в возрасте от 21 до 30 лет и старше 30 лет.

Факторы риска развития витилиго выявлены у 100 (70,4%) больных, среди них 54 (38%) женщины, 46 (32,4%) мужчин, сопутствующие заболевания

- у 117 (82,4%): соответственно у 81% и 84,1%.

Определено, что нервный стресс – главный фактор развития и/или прогрессирования витилиго у 30,3% больных, далее идут генетический фактор (в 1,5 раза уступает нервному стрессу), физический (травмы, ожоги) и другие факторы – соответственно в 2,4 раза и в 4,3 раза меньше.

Результаты нашего исследования подтверждают работы других авторов, которые также установили ведущую роль нервно-психологических переживаний в патогенезе витилиго [Варжапетян А.А. и соавт, 2019; Жокебаева М.С., 2020; Bae J.M., et al., 2018; Vallerand I.A., et al., 2019; Wang G., et al., 2018].

Развитие витилиго ни с чем не связывали 37,1% больных с легким течением дерматоза, 29% - со средней степенью тяжести, 23,4% - с тяжелой формой заболевания.

Пятна депигментации у мужчин и женщин чаще располагались на коже туловища (у 81,7% больных), лица (70,4%), кистей (67,6%), шеи и верхних конечностей (по 59,9%), стоп (57%) и нижних конечностей (54,2%), реже – в подмышечной области (33,8%), волосистой части головы (31,7%) и анальной области (26,1%). Кожа лица и половых органов у мужчин поражалась чаще, чем у женщин (соответственно у 42,9% и 32,9% больных, $P < 0,05$ и 80,9% и 62%, $P < 0,05$), подмышечной области, наоборот, у женщин чаще - у 39,2% и 27%, $P < 0,05$. На поверхности других областей кожного покрова очаги витилиго встречались с примерно одинаковой частотой (различия статистически недостоверны).

Прогрессирующая стадия была у 84 (59,1%) больных, стационарная – у 58 (40,9%). Обе стадии заболевания выявлены у примерно одинакового количества мужчин и женщин.

Тяжелой формой витилиго (III степень тяжести, площади депигментации свыше 10% поверхности тела) страдали 38 (26,8%) больных, средней степенью (II степень тяжести, площадь депигментации до 10%) – 69 (48,6%), легкой формой (I степень тяжести, площадь депигментации до 1%) - 35 (24,6%).

III степень тяжести заболевания встречалась в 1,4 раза чаще у женщин, чем у мужчин: у 30,4% и 22,2% больных соответственно, $P < 0,05$; II степень (средняя) – на 17% больше: у 51,9% и 44,4%; I степень (легкая) – в 1,9 раза меньше: у 17,7% и 33,3%, $P < 0,05$.

Среди пациентов с III степенью тяжести заболевания площадь депигментации от 11 до 30% поверхности тела составила у 16 (11,3%) больных (женщин в 1,3 раза больше, чем мужчин, $P < 0,05$), от 31 до - 50% - у 12 (8,4%), женщин в 1,3 раза чаще, чем мужчин, $P < 0,05$), свыше 50%, - у 10 (7%), 5 (3,5%) из них (м - 2, ж - 3) страдали универсальной формой витилиго (площадь депигментации свыше 80% поверхности тела).

Тяжелое течение заболевания среди больных младшей возрастной группы (16-25 лет) наблюдалось в 32,3% случаях, в средней (26-40 лет) – в 1,4 раза меньше (у 23,4% больных, $P < 0,05$), в старшей (старше 40 лет) – в 1,6 раза (у 20%, $P < 0,05$).

Средняя степень тяжести витилиго в указанных возрастных группах выявлена у примерно одинакового количества больных: в возрасте 15-25 лет – у 50,8% пациентов, в 26-40 лет – у 46,8%, старше 40 лет - у 46,7%.

Относительно легкие (локализованные) формы заболевания среди больных в возрасте 15 -25 лет определены значительно меньше, чем в возрасте 26 -40 лет (в 1,8 раза) и старше 40 лет (в 2 раза): соответственно в 16,9%, 29,8% и 33,3% случаев.

Распространенные (генерализованные) формы витилиго выявлены у 107 (75,4%) больных, локализованные – у 35 (24,6%), соотношение 3,1:1 ($P < 0,01$).

Вульгарный вариант генерализованного витилиго наблюдался у 36,6% больных, акрофациальный - у 16,9%, смешанный (сочетание вульгарного и акрофациального) - у 18,3%, универсальный - у 3,5%.

У 22 (15,5%) больных выявлен фокальный вариант локализованной формы витилиго, у 13 (9,2%) - сегментарный ($P < 0,05$).

У 19 (17,8%) больных распространенной формой витилиго отмечен положительный изоморфный феномен Кебнера (koeberization). При этом у

больных, чаще на коже тыла кистей, предплечий и голеней имелись единичные депигментированные пятна линейной формы, шириной от 2 -3 до 8-10 мм, длиной от 2 до 10 и более см. Эти пятна, со слов больных, возникли через 2-3 месяца на месте порезов, расчесов, удара ремнем.

У 19 (13,4%) больных витилиго выявлен невус (галоневус) Саттона, который при распространенной и локальной формах дерматоза встречался с одинаковой частотой: соответственно в 13,1% и 14,1% случаев.

Лейкотрихия - полностью или менее выраженные обесцвеченные волосы, количество которых колебалось от единичных до множественных, у некоторых больных до 10 -20% и более волос, чаще отмечена при распространенном, чем при локализованном витилиго: соответственно у 34,6% и 20% больных ($P < 0,05$).

У 10 больных с генерализованным витилиго выявлены редкие клинические формы дерматоза: у 7 – полихромное витилиго (у 6 – трихромное, у 1 – квадрихромное), у 2 – красное витилиго, у 1 – витилиго-конфетти.

Исследования показали наличие нарушений в иммунной системе у больных витилиго, которые характеризовались подавлением клеточного иммунитета (в крови больных снижено содержание всех трех основных его показателей: CD3- лимфоцитов – $62,5 \pm 1,0\%$ у больных против $69,9 \pm 1,2\%$ в контрольной группе, $P < 0,02$; CD4 лимфоцитов - соответственно $33,3 \pm 0,84\%$ и $43,1 \pm 1,1\%$, $P < 0,001$;

CD8 лимфоцитов – $19,3 \pm 0,7\%$ и $25,9 \pm 0,9\%$, $P < 0,001$) и повышением активности – гуморального (уровень IgA, IgM, IgG и ЦИК в сыворотке крови больных был значительно выше, чем у здоровых людей – соответственно $2,64 \pm 0,1$ г/л и $2,05 \pm 0,13$ г/л, $P < 0,01$; $2,22 \pm 0,09$ г/л и $1,88 \pm 0,1$ г/л, $P < 0,05$; $13,7 \pm 0,4$ г/л и $11,8 \pm 0,6$ г/л, $P < 0,05$ и $3,33 \pm 0,14$ г/л и $2,43 \pm 0,17$ г/л, $P < 0,001$).

Низкие цифры содержания CD4 и CD8 лимфоцитов и высокие IgA и ЦИК в крови больных витилиго выявляли Хасанов Д.С. (1998) и Дворянкова Е.В. (2006).

В сыворотке крови больных витилиго выявлена высокая концентрация

провоспалительных цитокинов, что видно из значительно повышенных по сравнению с нормой цифр содержания ФНО- α ($10,54 \pm 0,27$ пг/мл у больных против $6,25 \pm 0,35$ пг/мл в контрольной группе, $P < 0,001$), ИЛ-2 (соответственно $7,47 \pm 0,27$ пг/мл и $4,85 \pm 0,36$ пг/мл, $P < 0,001$), ИЛ-6 ($3,69 \pm 0,18$ пг/мл и $2,08 \pm 0,13$ пг/мл, $P < 0,001$) и низкая – противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 (соответственно $6,2 \pm 0,21$ пг/мл и $9,66 \pm 0,63$ пг/мл, $P < 0,001$) и ИЛ-10 ($5,44 \pm 0,21$ пг/мл и $8,26 \pm 0,49$ пг/мл, $P < 0,001$).

Результаты наших исследований примерно одинаковы с данными других авторов, выявивших в своих работах повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α у обследованных больных витилиго [Мельникова Ю.Г., 2019; Tembhre M.K. et al., 2013; Abdallah M. et al., 2018; Wang X.X. et al., 2016] и ИЛ-2 [Tembhre M.K. et al., 2013].

Иммунологические нарушения больше выражены у больных с тяжелым, прогрессивным, продолжительным течением витилиго и наследственно-обусловленным типом дерматоза.

Содержание цинка и меди в сыворотке крови больных витилиго было значимо меньше, чем в контрольной группе (соответственно $9,9 \pm 0,3$ мкмоль/л и $14,7 \pm 0,6$ мкмоль/л, $P < 0,001$ и $10,8 \pm 0,3$ мкмоль/л и $15,4 \pm 0,7$ мкмоль/л, $P < 0,001$). Нарушения в содержании исследованных микроэлементов были больше выражены у больных с тяжелыми, распространенными формами дерматоза, с прогрессирующим и длительным процессом. Изменения уровня цинка и меди в крови больных витилиго указывают на определенное, наряду с аутоиммунными, нейрогуморальными, окислительными и др. факторами, значение этих нарушений в его патогенезе.

Нами предложен новый комплексный метод лечения больных витилиго, состоящий из препаратов, наиболее часто применяемых в терапии дерматоза (традиционные средства, ТС) в комбинации с метилпреднизолоном (М) и пигментином (П), наружно раствор хлорметина гидрохлорид (ХГ) + крем клобетазол (К). Проведен клинико-лабораторный анализ его эффективности в сравнении с другими методами терапии витилиго. С этой целью были

составлены 4 группы, в которые были отобраны пациенты с примерно одинаковой длительностью и клиническим проявлениям заболевания.

Больные 1-й группы (сравнения 1, 30 человек), у 8 (26,7%) из которых была I степень тяжести витилиго, у 17 (56,7%) – II, у 5 (16,7%) – III, получили лечение ТС + УФО или ПУВА + К.

2-й группы (сравнения 2, 35 больных) - 9 (25,7%) с I степенью тяжести, 17 (48,6%) – с II-ой, 9 (25,7%) – с III-ей, проведено сочетанное лечение ТС + М + К.

3-й группы (сравнения 3, 35 больных), соответственно 9 (25,7%), 17 (48,6%) и 9 (25,7%) человек с I, II и III степенями тяжести течения витилиго, применялось смешанное лечение ТС + П + ХГ + К.

4-й группы (основная, 42 больных), 9 (21,4%), 18 (42,9%) и 15 (35,7%) из них страдали соответственно I, II и III степенями тяжести болезни, использовано комплексное лечение ТС + М + П + ХГ + К.

Исследования показали, что комплексная терапия пациентов с витилиго имеет хорошую клинико-лабораторную эффективность: она показала ближайшие положительные результаты (клиническое излечение и выраженное улучшение) у 83,3% больных, намного выше результатов традиционного (43,3%), сочетанного (68,8%) и смешанного (62,9%) методов лечения: соответственно в 1,9 ($P < 0,02$), в 1,2 и в 1,3 раза ($P < 0,05$).

Комплексное лечение лучше отразилось на состоянии измененных лабораторных показателей. Под его влиянием из 14 измененных до лечения лабораторных показателей (общее количество лимфоцитов, CD3, CD4, CD8-лимфоциты, IgA, IgM, ЦИК, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, цинк, медь) к нормальным значениям вернулись 8 (66,7%) из 12 иммунологических (абсолютное количество лимфоцитов, CD3, CD8 лимфоциты, IgA, IgM, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-10), под влиянием других методов – значительно меньше: при сочетанном – 5 (45,5%) из 11 иммунологических ($P < 0,05$), при смешанном – 3 (25%) из 12 ($P < 0,02$), при традиционном – 1 (10%) из 10 ($P < 0,001$).

Среди больных с тяжелым течением дерматоза под воздействием комплексной терапии положительный клинический эффект достигнут в 60% случаев, при сочетанном и смешанном лечении – по 33,3%, традиционном - 0. В терапии больных со средней степенью тяжести заболевания комплексный метод показал высокий процент положительного результата (94,4%), значительно (достоверно) выше традиционного (35,5%), сочетанного (70,6%) и смешанного (58,8%) методов лечения (в 2,7, $P < 0,02$, 1,3, $P < 0,05$ и 1,6 раза, $P < 0,05$ соответственно). Среди пациентов с относительно легкими формами витилиго комплексное, сочетанное и смешанное методы лечения достигли 100% положительного результата, традиционное – 87,5%.

Достигнутый под влиянием комплексного лечения 60%-й положительный результат у больных с тяжелой степенью течения витилиго (очень торпидной к терапии) мы оцениваем, как хорошую эффективность предложенного нами метода лечения.

У больных с приобретенным и наследственно – обусловленным витилиго комплексный метод лечения показал примерно одинаковую эффективность (соответственно у 84,4% и 80% больных).

Второе и третье место по эффективности заняли сочетанный и смешанный методы лечения больных витилиго, которые соответственно в 1,6 раза и в 1,4 раза превзошли показатели традиционного метода.

Отдаленные результаты лечения в течение 2 последующих лет изучены у 66 больных 4 групп с положительными непосредственными клиническими результатами (7 пациентов из 1-й группы, 17- из 2-й, 16 - из 3-й, 26 - из 4-й). Наблюдения показали превосходство комплексного метода лечения над другими: в продолжении 2 лет среди пациентов, принимавших комплексную терапию, клиническая ремиссия (стойкая репигментация в бывших очагах депигментации) наблюдалась у 65,4% из них, что в 1,5 раза, в 1,3 раза и на 23,6% лучше, чем соответственно ТС (ремиссия отмечена у 42,9% больных, $P < 0,05$), смешанное (у 50%, $P < 0,05$) и сочетанное лечение (у 52,9%). За время наблюдения комплексное лечение по сравнению с ТС, сочетанным и смешанным

лечением достоверно снизило количество больных с рецидивами витилиго (соответственно в 1,6, в 1,4 и в 1,3 раза).

Таким образом, исследования показали хорошую непосредственную и отдаленную клинико – патогенетическую эффективность предложенного нами комплексного метода лечения больных витилиго.

ВЫВОДЫ

1. Первичная заболеваемость витилиго населения г. Душанбе в последние годы в сравнении с началом века увеличилась на 28,7% (с 47,1 на 100000 населения в 2000–2004 гг. до 60,6 – в 2016–2020 гг.), удельный вес витилиго в структуре заболеваний кожи увеличился в 1,4 раза (с 4,2% до 6,1%) [3-А].

2. В среднем возраст обследованных больных ($n = 142$) составил $30,3 \pm 1,5$ лет. Дебют витилиго начался, в среднем, в возрасте $19,5 \pm 1,7$ лет. Длительность дерматоза составила, в среднем, $6,0 \pm 0,3$ лет. Распространенные формы витилиго выявлены в 3,1 раза чаще, чем локализованные. Наследственное витилиго было у 20,4% больных [1-А,10-А].

3. На факторы риска возникновения и/или прогрессирования витилиго указали 70,4% ($n = 100$) больных: 46 (32,4%) – мужчин, 54 (38%) – женщин. Нервный стресс - самый частый фактор риска (на него указали 30,3% больных), в 1,5 раза меньше – генетический (у 20,4%), в 2,4 раза реже – физические факторы (травмы, ожоги, ссадины – у 12,7%), в 4,3 раза – другие причины (беременность, роды, коронавирусная инфекция, общий наркоз – у 7%) [4-А].

4. Высокий уровень провоспалительных ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 цитокинов и низкий – противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне подавления клеточного иммунитета, который при локальном витилиго имеет низкое содержание 2 (CD4 и CD8 лимфоцитов), при распространенном – 4 (общее количество лимфоцитов, CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов) - основные нарушения в иммунной системе больных дерматозом. В крови больных витилиго наблюдается низкое содержание микроэлементов цинка и меди. У больных с длительно существующим, прогрессирующим и наследственно – обусловленным витилиго изменения в лабораторных показателях выражены больше. [4-А, 6-А, 8 –А, 11-А].

5. Разработан эффективный комплексный метод терапии пациентов с витилиго, который дал непосредственный положительный результат (клиническое выздоровление и значительное улучшение) у 83,3% больных, что

в 1,9 ($P < 0,05$), в 1,3 ($P < 0,05$) и 1,2 раза лучше соответственно традиционного, смешанного (ТС + П + ХГ) и сочетанного (ТС + метипред) методов терапии. Под влиянием комплексного лечения нормализовалось содержание 66,7% измененных иммунологических показателей, при других методах - значительно меньше: при традиционном – только 10%, сочетанном - 45,5%. смешанном – 25% [1-А, 2-А, 5- А, 7-А, 9-А, 10-А].

6. Стойкий терапевтический эффект на протяжении 2 лет диспансерного наблюдения после комплексного лечения наблюдался у 65,4% больных, после традиционного, смешанного и сочетанного лечения – меньше: соответственно у 42,9% ($P < 0,05$), 50% ($P < 0,05$) и 52,9% (на 23,6%) больных. [5-А, 9-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. При лечении пациентов с локализованным витилиго рекомендуется на протяжении 3 месяцев назначать внутрь пигментин 3 раза в день по 4 таблетки. Топически 2 раза в день (утром и в обед) применяется хлорметина гидрохлорид, вечером - клобетазол. В зависимости от результатов лечения наружная терапия может продолжаться до 6 и более месяцев.

При распространенных формах витилиго, наряду с обычными системными средствами, назначается метилпреднизолон (метипред) в течение 6 – 7 недель, утром после еды: одну неделю - 8 таблеток в день (в 7-7³⁰ часов 4 таблетки, в 10- 10³⁰ - также 4 таблетки). Еженедельно прием препарата уменьшают на 1 таблетку. Пигментин и хлорметина гидрохлорид применяются, как и при локальных формах заболевания.

2. В динамике лечения для оценки его эффективности в периферической крови больных витилиго исследовать уровень ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 цитокинов, а также цинка и меди.

3. Использовать материалы исследования для последипломного обучения медицинских работников дерматовенерологической службы и первичной медико- санитарной помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Абишев А.Т., Динамика заболеваемости хроническими рецидивирующими дерматозами в Республике Казахстан за 2018-2019 годом [Текст] // А.Т. Абишев, А.А.Таубаева, Н.Ф.Калинич, Г.М.Сайрамбекова, М.Х.Джусупгалиева // Вопросы дерматол. и венерол.- 2020.- № 3-4.- С. 52 - 55
2. Абишев А.Т., Динамика заболеваемости хроническими рецидивирующими заболеваниями кожи в Республике Казахстан в 2019-2020 годы. [Текст]// Абишев А.Т., Таубаева А.А., Оспанова С.А., Ендибаева У.А., Ахметова Ю.Б., Тонконогова Н.В., Джусупгалиева М.Х.// Материалы XV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов» Санкт-петербургские дерматологические чтения».- 2021.- С. 7-8.
3. Атаманов В.М., Хронический аутоиммунный гипопаратиреоз в структуре синдрома Ди Джорджи [Текст]/В.М. Атаманов// Таврический медико-биологический вестник. – 2022. -Т. 25. -№ 3. – С. 136-141.
4. Бабаянц Р.С., Лоншаков Ю.И. Расстройства пигментации кожи. [Текст] /Р.С. Бабаянц // Медицина. – 1978. –144 с.
5. Батпенова Г.Р. Значение оксидативного стресса и иммунологических расстройств при витилиго [Текст]/ Г.Р. Батпенова, А.А Аймолдина. и др.// Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2014. - № 4. - С. 10-14.
6. Белоусов А.Е. История изучения витилиго [Текст]// Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2019. -№2. – С. 175-180.
7. Варжапетян А.А. Витилиго и коморбидные психосоматические расстройства. [Текст] / А.А. Варжапетян, И.Ю. Дороженок, К.М. Ломоносов //Российский журнал кожных и венерич. болезней. 2019. - 22(1–2). – С. 33-38.
8. Ваисов А.Ш., Роль гормонального дисбаланса в патогенезе и лечении витилиго: разработка комплексного метода фотохимиотерапии в условиях жаркого климата. [Текст] / А.Ш. Ваисов // Автореф. дис. д-ра мед.наук. М.-1989. – 36 с.
9. Васильева Е.А. Коморбидность пациентов с витилиго, проживающих в

условиях, приравненных к крайнему северу [Текст]/ Е.А. Васильева, Ефанова Е.Н., Галдунц А.А., Рахманбердиев Ш.А. // Проблемы медицинской микологии. – 2020.- Т.22. -№3. –С. 58-59.

10. Васильченко Т.С., А.А. Габдракипова, И.А. Белянская Этиопатогенез и диагностика витилиго [Текст] // Синергия Наук. – 2019. -31. –С. 1434-1437.

11. Волынец А.А., Явичев А.С. Анализ Особенности дерматологического статуса студентов первокурсников медицинского вуза (на примере Смоленского государственного медицинского университета). [Текст] // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – 1.- С. 67-71.

12. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А. Окислительный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции [ТЕКСТ] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016, Т. 19, № 1, С. 45-48.

13. Голдсмит Л.А., Дерматология Фицпатрика в клинической практике [Текст] // Л.А. Голдсмит [и др.]. – М. Панфилов. - 2015. – Т 1. – С.1166.

14. Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Перспективные методы терапии витилиго (обзор литературы). [Текст] Российский журнал кожных и венерических болезней. -2019. - 22(1–2). –С. 56-60.

15. Дворянкова Е.В. Роль сопутствующей патологии и факторов риска в развитии и течении витилиго [Текст]/ Е.В. Дворянкова, С.Б.Ткаченко // Клиническая дерматология и венерология. -2006. - №1. – С. 63-65.

16. Дворянкова Е.В., Современная классификация и номенклатура витилиго / Е.В. Дворянкова, И.М. Корсунская [Текст] // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – 2. - С. 5 -7.

17. Де Фрейтас Л.И., ПУВА-терапия больных витилиго в сочетании с наружным применением отечественного препарата экстракта плаценты. [Текст] / Л.И. Де Фрейтас// Вестник дерматол. и венерол. - 1991; 10. – С. 39-42.

18. Ёкубова М.А. Клиническая эффективность общего лечения пациентов с витилиго полиженом [Текст]/ М.А. Ёкубова, Г.Ю. Тураева// Экономика и социум. 2022. - №3. - (94)-2 .- С. 536-40.

19. Жокебаева М.С., Связь психологического стресса с витилиго [Текст] //

М.С. Жокебаева, Н.Б. Бекенова, А.К. Ахметова, А.А. Кусаинова // Наука о жизни и здоровье. – 2020. – 4. – С. 19-25.

20. Зонунсанга З.Е., Исследование эффективности эксимерного лазера, триамцинолона и миноксидила при очаговой алопеции [Текст]// Трихология. – 2015. – №2. – С. 54-57.

21. Исмаилов Р.Г., Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи [Текст]// Р.Г. Исмаилов // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2014. - № 1-2. - С. 85-92.

22. Касымов О.И. Исследование эффективности разных методов лечения больных гнездовой алопецией [Текст/ О.И. Касымов, А.А. Ахмедов, А.О. Касымов// Здравоохранение Таджикистана. 2016. - 2 (329). –С. 26-31.

23. Касымов О.И., Пигментин при лечении витилиго [Текст]/ О.И. Касымов, Х. Раззоков, Н. Урунова // Материалы XIX науч. - практ. конф. ТИППМК. – Душанбе, 2014. – С. 107-8.

24. Катина М.А., Современные аспекты витилиго [Текст]// Вестник Витебского государственного мед. университета. 2022. - 21(3). – С. 9-14.

25. Косимов А.О., Эпидемиология, факторы риска, клинико-иммунологические особенности и оптимизация лечения больных гнездовой алопецией в Республике Таджикистан [Текст]/ А.О. Косимов// Автореф. дисс. канд. мед. наук. Душанбе. – 2019. – 23 с.

26. Кошевенко Ю.Н. Роль иммунологических, вегетативных и психологических нарушений в патогенезе витилиго и методы их комплексной коррекции [Текст/ Ю.Н. Кошевенко // Дисс. д-ра мед. наук.- М. - 1995.- С. 29.

27. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Методы фототерапии в лечении дерматозов [Текст] // Фарматека. - 2017. - № 81. - С. 12-17.

28. Кубанов А.А. и соавт., Витилиго. Клинические рекомендации. М. [Текст] , 2020. – 35 с.

29. Ломоносов К.М., Миронов А.Ю., Кузнецов О.В., Бабешко О.А., Роль вирусов в патогенезе витилиго [Текст] / К.М. Ломоносов, А.Ю. Миронов, О.В. Кузнецов, О.А. Бабешко // Рос. журн. кожн. и венерич. бол. – 2012.–№1– С. 40.

30. Ломоносов К.М., Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при различных заболеваниях кожи / К.М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2009. - № 2. - С. 27-30.
31. Мельникова Ю.Г., Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго [Текст] // Автореф. дисс. канд. мед. наук, М.. – 2019. - С. 21.
32. Муниева С.Х., Клинико-иммунологическая эффективность пигментина в лечении больных витилиго [Текст]// С.Х. Муниева, У.А. Таджибаев, Х. Раззоков // Материалы 26-й науч.-практ. конф. ИПОСЗ РТ–Душанбе, 2018–С. 88-90.
33. Мурашкин Н.Н. Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго. Вопросы современной педиатрии. [Текст]/ Н.Н. Мурашкин, А.А. Савелова, Р.А. Иванов, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Л.А. Опрятин // 2020. - 19 (6).- С. 452–459. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2147
34. Мухамадеева О.Р., Ахмадуллина Г.Х., Юнусов Т.Д., Анализ структуры заболеваемости неинфекционными дерматозами населения г. Уфы за 2013- 2017 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2020; 66(1): 5 URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1132/30/lang.ru>.
35. Мухамадиева К.М., Состояние гемодинамики у подростков с разными формами витилиго / Мухамадиева К.М., Рахимов У.С., Исматуллоева С.С. [Текст]//Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения 2019. – 2. –С. 42–46.
36. Нуралиева Ф. Частая ассоциация витилиго с эндокринными аутоиммунными заболеваниями: первичные данные в Российской когорте взрослых пациентов [Текст] / Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, О.В. Жукова, В. Петров, А.В. Волнухин // Вестник РГМУ 5. – 2022. – С.65 – 70.
37. Олисова О.Ю. Комбинированный метод фототерапии витилиго [Текст] /О.Ю. Олисова О.Ю., И.Я. Пинсон, К.А. Мызина, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т.20, № 4. - С.238-242.
38. Олисова О.Ю., Современные методы лечения витилиго [Текст]/ Л.Г.

Гаранян, Л.А. Котельникова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2013. - № 2. - С.30-38.

39. Очеленко С.А. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи [Текст] / С.А. Очеленко, К.Н. Монахов // Российский аллергологический журнал. - 2011. - № 2. - С. 89-95.

40. Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Инфламмосомные болезни. [Текст] // Иммунология. 2018; 39(2-3):158-165.

41. Потехаев Н.Н. Путь JAK-STAT в патогенезе витилиго и применения ингибиторов янус-киназ в качестве терапии. Клиническая дерматология и венерология. [Текст] / Потехаев Н.Н., Петунина В.В., Жукова О.В., Аванесова В.И., Ткаченко С.Б. // 2022. - 21 (1). – С. 8–14.

42. Рахимов У.С. Особенности клинического течения и терапии витилиго у подростков с вегетативными нарушениями / Автореф. дисс. канд. мед. наук. Душанбе. - 2020. – С. 128.

43. Рихсиев У. Ш. Оптимизация лечения детей больных витилиго при помощи лечебного питания [Текст] / У.Ш. Рихсиев, М.И. Абдуллаев // Medicine: theory and practice. – 2019. - том 4. – С. 571-72.

44. Родионов, А. Н. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей / А. Н. Родионов, Д. В. Заславский, А. А. Сыдинов – Москва: ГЭОТАР-Медиа,. - 2019. – 712 с. – ISBN 978-5-9704-4880

45. Руднева Н.С. Случай регресса витилиго у пациента с псориазом и псориазическим артритом, получавшего терапию адалимумабом. [Текст]/ Н.С. Руднева, Э.В. Натарева, В.Н. Сороцкая// Современная ревматология.- 2021 - 15(6) .- С.106–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-106-110

46. Сабиров У.Ю., Патогенетическое обоснование проведения меланоцитарной трансплантации у больных витилиго путем изучения состояния апоптоза кожи [Текст] / У.Ю. Сабиров, Ф.В. Азимова, Б.А. Тоиров, С.Р. Муминова // Медицинские новости. – 2020. -12. – С. 58-63.

47. Сино И.С. Особенности клинического течения и лечения витилиго с

учетом типа нервной системы [Текст] / И.С. Сино// Автореф. дисс. канд. мед. наук. Душанбе. – 2011. – 23 с.

48. Скрипкин, Ю.К. Дерматовенерология. Национальное руководство [Текст] // Ю.К. Скрипкин, Ю.С. Бутов, О.Л. Иванов. – М.: ГЭОТАР. - 2017. – 895 с.

49. Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии витилиго метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм [Текст]// Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2021. -Т. 24. - № 5.- С. 451–459.

50. Тавитова А.Р. Витилиго. Современное состояние проблемы. [Текст]/ А.Р.Тавитова, Т.С. Гаджимирзаева, М.А.Чигирёва, К.М. Ломоносов //По материалам 28-го Конгресса Европейской академии дерматологии и венерологии, 9–13 октября, Испания, Мадрид. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019. - 22(3–4). – С. 129-132.

51. Тлиш М. М. Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго [Текст]/ М. М. Тлиш, Е. Б. Поповская, Т. Г. Кузнецова, Н. Л. Сычева, Ж. Ю. Наатыж // Лечащий врач. - 2018. - №04. – С. 70-74.

52. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Тикеева Р.М. Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию. Кубанский научный медицинский вестник. 2019. -26(5). – С. 125–134.

53. Трошина Е.А. Поражения кожи при заболеваниях щитовидной железы и синдромах, включающих тиреоидную патологию. [Текст]/ Е.А. Трошина // Consilium Medicum. -2020. - 22 (7).- С. 60–63.

54. Трошина Е.А., Распространенность аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго. Терапевтический архив [Текст]/ Е.А.Трошина, В.А., Волнухин, В.А. Петров и др. 2020. - 92 (10). – С. 88-96.

55. Хасанов Д.С. Дифференцированные методы лечения больных витилиго. [Текст] / Д.С. Хасанов, В.Н. Тэн, А.Ш. Ваисов, А.Б. Рахматов// Вестн. дерматол. и венерол., - 2002. – 3. – С.32-34.

56. Хомидов М.Ф. Эффективность этапного лечения больных витилиго.

- [Текст]/М.Ф. Хомидов // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Душанбе. – 1999. – 20с.
57. Шарафутдинова Л.А. Современные аспекты топической терапии витилиго [Текст] /Л.А. Шарафутдинова, К.А.Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2014. - № 5. - С. 40-45.
58. Шиловский Г.А. Транскрипционный фактор NRF2 – мишень активирующих антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях. [Текст]/ Г.А. Шиловский Г.А., Е.В. Сорокина, И.В.// Клиническая геронтология. 2021.- 27 (11-12). – С. 57-62.
59. Шукуров И.Б. Изучение распространенности и медико- социальные аспекты витилиго в Бухарской области [Текст] / И.Б. Шукуров, М.Ф. Яхшиева// Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2021. 2(75). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/11265>
60. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И. Алгоритм применения уф-в- излучения с длиной волны 311 нм при витилиго [Текст] / Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 19. - С. 28-31.
61. Яхонтов Б.В. К вопросу о витилиго и гельминтах [Текст] /Б.В. Яхонтов, Н.Х. Сагтаров, Б.Ш.// Вестн. дерматол. и венерол. – 1976. – № 10. – С. 65- 68.
62. Abdallah M., El-Mofty M., Anbar T. et al. (2018). CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study. Pigment Cell. Melanoma Res., 31, 330–336. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12667>
63. Akar A., Yapar M., Aksakal B. Vitiligo: Cytomegalovirus Associated? //Pigment cell Res. – 2002. – Vol. 15. – P. 134.
64. Akay B.N., Bozkir M., Anadolu Y., Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol 2010, Vol. 24, 10, - P. 1144-1150
65. Akdeniz N, Yavuz IH, et al. Comparison of efficacy of narrow band UVB therapies with UVB alone, in combination with calcipotriol, and with betamethasone and calcipotriol in vitiligo. J Dermatolog Treat. 2014 Jun. 25 (3):196-9.
66. Ala Y. Association of IFN- γ : IL-10 Cytokine Ratio with Nonsegmental Vitiligo Pathogenesis/ Y. Ala, M.K. Pasha, R.N. Rao // Autoimmune Dis. - 2015. – P. 423490.

67. Alkhateeb A., Fain P.R., Thody A. et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families // *Pigment Cell Res.* - 2003. - Vol. 16, № 3. - P. 208-214.
68. Babiarz-Magee L., Chen N., Seiberg M. et al. The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color // *Pigment Cell Res.* - 2004.- Vol.17 (3). - P.241-251.
69. Babino G. UVA1 Laser in the Treatment of Vitiligo/ G. Babino, A. Giunta, M. Esposito [et al.] // *Photomed. and laser surgery.* – 2016. - № 34 (5). – P. 200- 204.
70. Bae, J. M., Ju, H. J., Lee, R. W. et al. (2020). Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients with Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA, Dermatology.* Published online March, 11, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0218
71. Bae JM, Jeong KH, Choi CW. Development of evidence-based consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020 Aug 9. [QxMD MEDLINE Link].
72. Bae JM, Lee SC, Kim TH, et al. Factors affecting quality of life in patients with vitiligo: a nationwide study. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):238-244.
73. Bastonini, E., Bellei, B., Filoni, A., et al. (2019). Involvement of non-melanocytic skin cells in vitiligo. *Experimental Dermatology*, 28, 667–673. <https://doi.org/10.1111/exd.13868>
74. Bergqvist, C. K. Ezzedine K. Vitiligo: A Review/ *Dermatology.* – 2020. – № 236 (6). – P. 571–592.
75. Bibeau K., Pandya A.G., Ezzedine K. et al. Vitiligo prevalence and quality of life among adults in Europe, Japan and the USA// *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* – 2022; 36 (10): 1831 -1844.
76. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets.* 2008 Apr. 9(4):345-59. [QxMD MEDLINE Link].
77. Boniface K., Seneschal J., Picardo M., et al. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2018; 54(1):52-

67. PMID: 28685247. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8622-7>
78. Boniface, K., Jacquemin, C., Darrigade, A.-S., et al. (2018). Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *The Journal of Investigative Dermatology*, 138, 355–364. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.038>
79. Boniface, K., Passeron, T., Seneschal, J., & Tulic, M. K. (2021). Targeting innate immunity to combat cutaneous stress: the vitiligo perspective. *Frontiers in Immunology*, 14(12), 613056.
80. Boniface, K., & Seneschal, J. (2019). Vitiligo as a skin memory disease: The need for early intervention with immunomodulating agents and a maintenance therapy to target resident memory T cells. *Experimental Dermatology*, 28, 656– 661.
81. Brandon, A. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review / A. Brandon, A. Mufti, R. Gary // *Adv Skin Wound Care*. 2019. Feb; 32 (2): 58-69.
82. Bulur, I. The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study / I. Bulur, H.K. Erdogan, A.E. Aksu et al. // *An Bras Dermatol*. 2018 Jan-Feb; 93 (1):33-38.
83. Bunker CB, Manson J. Vitiligo remitting with tocilizumab. *J. Eur. Acad Dermatol Venereol*. 2018, Jun 10. [QxMD MEDLINE Link].
84. Cavalié, M, Ezzedine K, Fontas E, et al. Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo–Controlled Study // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;35(4), 970–974.
85. Cesar Silva de Castro C., Miot H.A. Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey // *Pigment Cell Melanoma Res.* - 2018. - Vol.31(3). - P.448-450.
86. Chen D, Tuan H, Zhou EY et al. Quality of life of adult vitiligo patients using camouflage: a survey in a Chinese community // *PLoS One* 2019; 14: e0210581
87. Chen L. Immunometabolism in the pathogenesis of vitiligo/ L. Chen, S. Yonghu // *Frontiers in Immunology*. - 2022. - № 13.
88. Chu T.W., AlJasser M., Alharbi A., et al. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study // *J. Am Acad. Dermatol.* - 2015. - Vol.73, №2. - P. 338-340. 89. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, et al. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *Am J Clin*

Dermatol. 2015 Dec;16(6):463-74

90. Coskun B., Saral Y., Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo // Eur. J. Dermatol. 2005, Vol. 15, № 2. - P. 88-91.
91. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo. JAMA Dermatology. 2015;151: 1110-1112. PMID: 26107994.
92. Cui J., Arita Y., Bystryk J.C. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. //J Invest Dermatol. 1993 Jun;100(6):812-5.
93. Cui, T., Zhang, W., Li, S. et al (2019). Oxidative stress-induced HMGB1 release from melanocytes: A paracrine mechanism underlying the cutaneous inflammation in vitiligo. The Journal of Investigative Dermatology, 139, 2174– 2184.
94. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. Int J Dermatol. 2018 May 28. [QxMD MEDLINE Link].
95. Das S.K., Majumder P.P., Chakraborty R. et al. Studies on vitiligo. I. Epidemiological in Calcutta, India//Genet. Epidemiol. 1985, Vol. 2, № 1, p.71-78.
96. Delmas, V., & Larue, L. (2019). Molecular and cellular basis of depigmentation in vitiligo patients. Experimental Dermatology, 28, 662–666. <https://doi.org/10.1111/exd.13858>
97. Deng, Q., Wei, J., Zou, P. et al. (2019). Transcriptome analysis and emerging driver identification of CD8 + T-cells in patients with vitiligo. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 26 (2019), 2503924.
98. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, et al. Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. J Clin Aesthet Dermatol. 2017 Jan. 10 (1):15-28. [QxMD MEDLINE Link].
99. Dwivedi M., Laddha N.C., Shajil E.M. et al. The ACE gene I/ D polymorphism is not associated with generalized vitiligo susceptibility in Gujarat population // Pigment Cell Melanoma Res. - 2008. - Vol. 21, № 3. - P. 407-408.
100. Ebanks J.P., Koshoffer A., Wickert R.R. et al. Hydrolytic enzymes of the interfollicular epidermis differ in expression and correlate with the phenotypic difference observed between light and dark skin // J. Dermatol.- 2013.Vol.40(1).- P.27-

101. Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of life, burden of disease, co-morbidities, and systemic effects in vitiligo patients. *Dermatol Clin.* 2017; 35(2):117–28
102. El - Domyati M. Systemic CXCL10 is a predictive biomarker of vitiligo lesional skin infiltration, PUVA, NB-UVB and corticosteroid treatment response and outcome / M. El Domyati, W. H. El-Din, A. F. Rezk [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2022 - № 314(3). – P. 275-284.
103. Eleftheriadou, V. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021 / Eleftheriadou V., Atkar R., Batchelor J., et al // *Br J Dermatol.* – 2022; 186 (1):18-29.
104. Elela M.A., Hegazy R.A., Fawzy M.M. et al. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case- controlled study on eighty-four patients // *Eur. J. Dermatol.* - 2013. - Vol. 23, № 3. - P. 350-5.
105. Elmets, C.A. National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy / C.A. Elmets, H.W. Lim, B. Stoff et. al. // *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep; 81(3): 775-804.
106. Erf G.F., Bersi T.K., Wang X. Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens // *Pigment Cell Res.* 2001, 14. – P. 40 - 6.
107. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol.* 2001 Sep. 145 (3):472-5. [QxMD MEDLINE Link].
108. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2009. 20(1):14-8. [QxMD MEDLINE Link].
109. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T. et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25(3):E1-13.
110. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M. Vitiligo. *Lancet* 2015; 386: 74–84.

111. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 883–885.
112. Ezzedine K, Silverberg Na. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics*. July 2016, 138 (1) e20154126.
113. Ezzedine K, Seneschal J, Da Silva A, et al. Vitiligo patient population and disease burden in France: VIOLIN study results from the CONSTANCES cohort// *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*- 2023; 37:2249–2258. <https://doi.org/10.1111/jdv.19447>
114. Faraj, S., Kemp, E. H., & Gawkrödger, D. J. (2022). Patho- immunological mechanisms of vitiligo: The role of the innate and adaptive immunities and environmental stress factors. *Clinical and Experimental Immunology*, 207(1), 27– 43
115. Feetham H.J., Chan J.L., Pandya A.G. Characterization of clinical response in patients with vitiligo undergoing autologous epidermal punch grafting // *Dermatol. Surg.* - 2012. - Vol. 38, № 1. - P. 14-19.
116. Frisoli M L, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26; 38:621-648.
117. Fullard N., O'Reilly S. Role of innate immune system in systemic sclerosis. *Semin. Immunopathol*. 2015; 37: 511–7.
118. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol* 2011; 38: 310–320.
119. Garza-Mayers A.C., Kroshinsky D. Low-dose methotrexate for vitiligo. *J. Drugs Dermatol*. 2017; 16(7): 705–6.
120. Gawkrödger D.J., Ormerod A.D., Shaw L. et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo // *Br. J. Dermatol.* - 2008. - Vol. 159, № 5.- P. 1051-1076.
121. Ghia D., Mulekar S. *Handbook of vitiligo: basic science and clinical management.* - London: JP Medical Publishers, 2015. - 202 p.
122. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G. et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(2):295–302.

123. Graham A, Westerhof W, Thody AJ. The expression of alpha-MSH by melanocytes is reduced in vitiligo. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Oct 20. 885:470-3. [QxMD MEDLINE Link].
124. Grimes P. E., Sanders Seva J., Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996.– Vol. 35. – P. 21-26.
125. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, et al. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan. 149 (1):68-73. [QxMD MEDLINE Link].
126. Grimes, PE, Nashawati R. The Role of Diet and Supplements in Vitiligo Management. *Dermatologic Clinics.* 2017; 35(2), 235–243.
127. Grimes PE, Miller MM. Vitiligo: patient stories, self-esteem, and the psychological burden of disease. *Int J Womens Dermatol* 2018; 4: 32– 37.
128. Guan C.P., Zhou M.N., Xu A.E., et al. The susceptibility to vitiligo is associated with NF-E2 related factor2 (Nrf2) gene polymorphisms: a study on Chinese Han population//*Exp Dermatol.* 2008 Dec;17(12):1059-62. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00752.x.Epub 2008 Jun 4.
129. Hammaren HM, Virtanen AT, Raivola J, Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine.* 2019; 118: 48- 63, Epub 2018 May 21. PMID: 29685781. <https://doi.org/10.1016/j.cyto>.
130. Hamzavi H, Jain D, McLean J, et al. Parametric modeling of narrowband UV-D phototherapy for vitiligo? Using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Archives of Dermatology* 2004; 140 (6): 677 – 683
131. Harris J.E. Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity from vitiligo // *Immunol. Rev.* - 2016. - Vol. 269, № 1. - P. 11-25
132. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 370-371. PMID: 26685721.
133. Hegediis L., Heidenheim M., Gervil M. et al. High frequency of thyroid dysfunction in patient with vitiligo. // *Acta Derm Venereol.* 1994. V.74. -P.120-123.

134. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):626-632.
135. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34:318-328. PMID: 26966791. <https://escholarship.org/uc/item/1hk2x4j5>
136. Hybertson B.M., Gao B. Role of the Nrf2 signaling system in health and disease // *Clinical Genetics Special Issue: Genetics and Translational Medicine 2014*, Vol. 86, Issue 5, P. 447-452.
137. Incyte Biosciences Distribution, B.V. Opzelura (ruxolitinib cream). Summary of product characteristics. Amsterdam, the Netherlands; 2023.
138. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS et al. Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 105–109.
139. Iverson M.V. Hypothesis: Vitiligo virus // *Pigment Cell Res.* 2000, Vol. 13. – P. 281-282.
140. Jacquemin, C., Rambert, J., Guillet, S. et al (2017). Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: Relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *British J. of Dermatol.*, 177, 1367–75.
141. Jacquemin, C., Martins, C., Lucchese, F., et al. (2020). NKG2D defines a subset of skin effector memory CD8 T cells with proinflammatory functions in vitiligo. *The Journal of Investigative Dermatology*, 140, 1143– 1153
142. Jadeja, S. D., Mayatra, J. M., Vaishnav, J., et al. (2021). A concise review on the role of endoplasmic reticulum stress in the development of autoimmunity in vitiligo pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 4(11), 624566.
143. Jian Z., Li K., Song P. et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H₂O₂-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo//*J. Invest. Dermatol.* 2014, Vol.134 (8), p.2221-2230.

144. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet.* 2016; 48:1418-1424.
145. Ju HJ, Bae JM, Lee RW, et al. Surgical Interventions for Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021 Mar 1. 157 (3):307-316. [QxMD MEDLINE Link].
146. Jung HM, Hong BY, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jul; 153(7): 666–674.
147. Kandil E. Treatment of localized vitiligo with intradermal injections of triamcinolone acetonide // *Dermatologica.* - 1970. - Vol. 140, № 3. - P. 195–206.
148. Kanwar AJ, Mahajan, R, Parsad D. Low-Dose Oral Mini-Pulse Dexamethasone Therapy in Progressive Unstable Vitiligo. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2013. 17(4), 259–268.
149. Kasumagic-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N, Soskic S, et al. Serum levels of interleukin-2 and interleukin-2 soluble receptor in patients with vitiligo. *Br J Med Med Res.* 2016;13(10):1-7.
150. Kathuria S, Khaitan BK, Ramam M, Sharma VK. Segmental vitiligo: a randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(1):68-73.
151. Kemp, E. H., Emhemad, S., Akhtar, S., et al. (2011). Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non- segmental (generalised) vitiligo. *Experimental Dermatology*, 20(1), 35– 40.
152. Khan R., Satyam A., Gupta S., et al. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo//*Arch Dermatol Res.* 2009 Oct;301(10):731-7. doi: 10.1007/s00403-009-0964-4.
153. Khullar G, Kanwar AJ, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 May. 29 (5):925-32. [QxMD MEDLINE

Link].

154. Kim J.Y., Kim do Y., Son H. et al. Protease-activated receptor-2 activates NQO-1 via Nrf2 stabilization in keratinocytes // J. Dermatol. Sci.- 2014. - Vol.74(1). - P.48-55.
155. Kim KI, Jo JW, Lee JH, et al. Induction of pigmentation by a small molecule tyrosine kinase inhibitor nilotinib. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Jun 28. [QxMD MEDLINE Link].
156. Kim Y.C., Kim Y.J., Kang H.Y. et al. Histopathologic features in vitiligo // Am. J. Dermatopathol. - 2008. - Vol. 30, № 2. - P. 112-116.
157. Kostovic K, Gulin SJ, Mokos ZB, Ceovic R. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Perspectives in Dermatology. Curr Med Chem. 2017; 24:1158-1167. PMID: 28088907.
158. Kota R.S., Vora R.V., Varma J.R. et al. Study on Assessment of Quality of Life in Patients of Vitiligo // Indian Dermatol Online J. - 2019. Vol.10 (2).- P.153-157.
159. Kovacs, D. Vitiligo skin: Exploring the dermal compartment / Kovacs D., Bastonini E., Ottaviani M., Cota C., Migliano E., Dell'Anna M.L., Picardo M. // Journal of Investigative Dermatology. – 2018; 138:394404. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.033>
160. Krüger C., Schallreuter K. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. Int J Dermatol 2012; 51(10):1206-1212].
161. Kyriakis K.P., Palamaras I., Tsele E. et al. Case detection rates of vitiligo by gender and age // Int. J. Dermatol. - 2009. - Vol. 48, № 3. - P. 328-329.
162. Lang K.S., Caroli C.C., Muhm A., et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1 // J Invest Dermatol. 2001 Jun;116(6):891-7
163. Lee H.S., Goh M.J., Kim J. et al. A systems-biological study on the identification of safe and effective molecular targets for the reduction of ultraviolet B-induced skin pigmentation // Sci Rep. - 2015. - Vol.5. - P.10305
164. Lee J., Chu H., Lee H. et al. A Retrospective Study of Methylprednisolone Mini-

Pulse Therapy Combined with Narrow-Band UVB in Non-Segmental Vitiligo // *Dermatology*. - 2016. - Vol. 232, № 2. - P. 224-229.

165. Lee J H, Kwon H S, Jung H M, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients with Vitiligo. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):929-938.

166. Le Poole, I. C., & Mehrotra, S. (2017). Replenishing regulatory T cells to halt depigmentation in vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology*. Symposium Proceedings, 18(2), S38– S45.

167. Lepe V., Moncada B., Castanedo-Cazares J.P. et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo // *Arch. Dermatol*. - 2003. - Vol. 139, № 5. - P. 581-585.

168. Lewis KN, et al. Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents. *Proc Natl Acad Sci USA*; 112 (12): 3722–3727.

169. Li, S., Kang, P., Zhang, W. et al. (2020). Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T- cell response in patients with vitiligo. *Journal of Allergy and Immunol*, 145, 632– 645.

170. Liang L., Li Y., Tian X. et al. Comprehensive lipidomic, metabolomic and proteomic profiling reveals the role of immune system in vitiligo // *Clin Exp Dermatol*. - 2019. - Mar 12. doi: 10.1111/ced.13961. [Epub ahead of print]

171. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan. 151 (1):42-50. [QxMD MEDLINE Link].

172. Liu L., Li C., Gao J., et al. Promoter variant in the catalase gene is associated with vitiligo in Chinese people// *J Invest Dermatol*. 2010 Nov;130(11):2647-53.

173. Liu L.Y., Strassner J.P., Refat M.A., et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017; 77(4): 675–82.

174. Lotti T. Successful Treatment with UVA 1 Laser of Non-Responder Vitiligo Patients / T. Lotti, G. Tchernev, U. Wollina [et al.] // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. – 2018. - № 6(1). – P. 43-45.

175. Lu T., Gao T., Wang A. et al. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China // *Int. J. Dermatol.* - 2007. - Vol. 46, № 1. - P. 47-51.
176. Machado RD, de Moraes MC, da Conceição EC, et al. Crude plant extract versus single compounds for vitiligo treatment: Ex vivo intestinal permeability assessment on *Brosimum gaudichaudii* Trécul. *J Pharm Biomed Anal.* 2020 Sep 7. 191:113593. [QxMD MEDLINE Link].
177. Mahmoud F., Abul H., Haines D., et al. Decreased total numbers of peripheral blood lymphocytes with elevated percentages of CD4+CD45RO+ and CD4+CD25+ of T-helper cells in nonsegmental vitiligo // *J Dermatol.* 2002 Feb; 29(2): 68-73.
178. Maouia A. Study of the comparative expression of CXCL9, CXCL10 and IFN γ in vitiligo and alopecia areata patients / A. Maouia, L. Sormani, M. Youssef [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* - 2016. – № 30(2). 102.
179. Marchioro, H. Z., Silva de Castro, C. C., Fava, et al. (2022). Update on the pathogenesis of vitiligo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 97(4), 478– 490.
180. Marie J., Kovacs D., Pain C. et al. Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression // *Br. J. Dermatol.* - 2014. - Vol.170. - P.816- 823.
181. Matz H, Tur E. Vitiligo. *Curr Probl Dermatol.* 2007. 35:78-102.
182. Migayron, L., Boniface, K., & Seneschal, J. (2020). Vitiligo, from physiopathology to emerging treatments. *Dermatology and Therapy*, 10, 1185– 1198.
183. Minder E.I., Barman-Aksoezen J., Schneider-Yin X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of afamelanotide and its clinical use in treating dermatologic disorders. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56(8): 815–23.
184. Mohammad, TF, Al-Jamal M, Hamzavi I, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017. 76(5), 879–888.
185. Mohr N, Petersen J, Kirsten N, Augustin M. Epidemiology of vitiligo – a dual population- based approach. *Clin Epidemiol.* 2021; 13:373– 82.
186. Morrison B, Burden-Teh E, Batchelor JM et al. Quality of life in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2017; 177: e338–39.
187. Mosenson J.A., Zloza A., Nieland J.D. Mutant HSP70 reverses autoimmune

depigmentation in vitiligo // *Sci. Transl. Med.* 2013, Vol. 5, № 174. - P. 174.

188. Mosenson, J. A., Flood, K., Klarquist, J., et al. (2014). Preferential secretion of inducible HSP70 by vitiligo melanocytes under stress. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 27, 209–220. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12208>

189. Naik, S., Larsen, S. B., Gomez, N. C., et al. (2017). Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage. *Nature*, 550(7677), 475–480.

190. Nantel-Battista M., Richer V., Marcil I., Benohanian A. Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial // *J. Cutan. Med. Surg.* - 2014. - Vol.18, №1. - P. 38–42.

191. Naughton G.K., Eisinger M., Bystryn J.C. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo // *J Exp Med.* 1983 Jul 1;158 (1):246-128.

192. Netea, M. G., Domínguez- Andrés, J., Barreiro, L. B., et al. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388.

193. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(2 Pt 1):245–53.

194. Ohguchi R, Kato H, Furuhashi T, et al. Risk factors and treatment responses in patients with vitiligo in Japan-A retrospective large-scale study. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 May. 31 (5):260-4. [QxMD MEDLINE Link].

195. Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol.* 2005 Jun; 152(6):1165-72.

196. Ortonne J.P., Mosher D.B., Fitzpatrick T.B. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York: Plenum; 1983.

197. Osinubi O, Grainge MJ, Hong L et al. The prevalence of psychological comorbidity in people with vitiligo: a systematic review and metaanalysis. *Br J Dermatol* 2018; 178: 863–878.

198. Palermo B., Campanelli R., Garbelli S., et al. Mantovani S. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular

immunity in the etiopathogenesis of vitiligo.//J Invest Dermatol. 2001 Aug;117 (2):326-329.

199. Papaccio, F., Bellei, B., Ottaviani, M., et al. (2022). A possible modulator of vitiligo metabolic impairment: Rethinking a PPAR γ agonist. *Cell*, 11(22), 3583.

200. Passeron, T. (2020). First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. *Lancet*, 396, 74– 75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30747-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30747-9)

201. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K et al: Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*, 2015; 341(1): 15011

202. Pratt, C.H. Alopecia areata / Pratt CH, King LE, Messenger AG // *Nature reviews Disease primers*. 2017; 3:17011. doi:10,1038

203. Prignano F., Ricceri F., Bianchi B. et al. Dendritic cells: ultrastructural and immunophenotypical changes upon nb-UVB in vitiligo skin // *Arch. Dermatol.Res.* – 2011. – Vol. 303, N. 4. – P. 231-238.

204. Pu, Y., Chen, X., Chen, Y., et al. (2021). Transcriptome and differential methylation integration analysis identified important differential methylation annotation genes and functional epigenetic modules related to vitiligo. *Frontiers in Immunology*, 10(12), 587440.

205. Quinti L, et al. KEAP1-modifying small molecule reveals muted NRF2 signaling responses in neural stem cells from Huntington's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (23): 4676–4685. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614943114>

206. Radakovic-Fijan S, Firnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, et al. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:814–817.

207. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- γ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med*. 2015; 3 (21): 343. PMID:26734651; PMCID: PMC4690998.<https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839>.

208. Rashighi M, Harris JE, Vitiligo Pathogenesis and EmergineTreatments. *Dermatol Clin*. 2017 Apr; 35(2):257-265.

209. Relke N, Gooderham M. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*. 2019;23 (3):298-306. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30902022.<https://doi.org/10.1177/1203475419833609>

210. Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the << OBJECTIFS PEAU >> study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1967–71.
211. Richmond, J. M., Bangari, D. S., Essien, K. I., et al. (2017). Keratinocyte-derived chemokines orchestrate T cell positioning in the epidermis during vitiligo and may serve as biomarkers of disease. *The Journal of Investigative Dermatology*, 137, 2, 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.09.016>
212. Rosmarin, D., Pandya, A. G., Lebwohl, M., et al. (2020). Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 396, 110–120.
213. Rothstein B., Joshipura D., Saraiya A. Treatment of vitiligo with the topical Januskinase inhibitor ruxolitinib. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(6):1054–60.
214. Ruiz-Argüelles A., Brito G.J., Reyes-Izquierdo P., et al. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibodypenetration. *J Autoimmun.* 2007 Dec; 29 (4): 281-6. Review
215. Rusek, P., Wala, M., Druszczyńska, M., & Fol, M. (2018). Infectious agents as stimuli of trained innate immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 456.
216. Sach TH, Thomas KS, Batchelor JM, et al. An economic evaluation of the randomised controlled trial of topical corticosteroid and home-based narrowband UVB for active and limited vitiligo (The HI-Light Trial). *Br J Dermatol.* 2020 Sep 12. [QxMD MEDLINE Link].
217. Sakeena F. Systemic therapies in vitiligo: a review / F. Sakeena, A. Tazeen, A.R. Maggi [et al.] // *International Journal of Dermatol.* 2023, № 62(30), p. 279-289.
218. Salloum A, Bazzi N, Maalouf D, Habre M. Microneedling in vitiligo: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2020, Sep 17. e14297. [QxMD MEDLINE Link].
219. Salzes C, Abadie S, Seneschal J, et al. The Vitiligo Impact Patient scale (VIPs): development and validation of a vitiligo burden assessment tool. *J Investig Dermatol.* 2015, 136(1):52– 58/
220. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study. *Int J Dermatol.* 2012; 51(9):1107-

1115.

221. Schallreuter K.U., Lemke K.R., Brandt O. et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. // *Dermatology*. 1994. - V.188. - P.269-275.
222. Schallreuter K.U., Chavan B., Rokos H., et al. Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo//*Mol Genet Metab*. 2005 Dec;86 Suppl 1: 27-33. Epub 2005 Sep 6.
223. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol*. 2008 Feb. 17(2):139-40; discussion 141-60. [QxMD MEDLINE Link].
224. Seneschal, J., Boniface, K., D'Arino, A., & Picardo, M. (2021). An update on vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 34(2), 236– 243.
225. Shin J.W., Nam K.M., Choi H.R., et al. Erythrocyte malondialdehyde and glutathione levels in vitiligo patients// *Ann Dermatol*.2010 Aug;22(3):279-83, doi:10.5021/ad.2010.22.3.279. Epub 2010 Aug 5.
226. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:745-753.
227. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemeidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E. Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases.*Mediterr J Rheumatol*.2020;31(1):137-144.
228. Singh A., Kanwar A.J., Parsad D., Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2014; 80(1): 29-35.
229. Singh H. A. Randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo / H. A. Singh, M. S. Kumaran, A. Bains, D. Parsad // *Dermatology*. – 2015. - № 231(3). – P. 286–290.
230. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*. 2019;10:2847. Published 2019 Dec 3.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02847>

231. Speeckaert R. Biomarkers of disease activity in vitiligo: A systematic review / R. Speeckaert, M. Speeckaert, S. De Schepper, N. van Geel // *Autoimmunity Reviews*. – 2017. - №16 (9). – P. 937-945.
232. Speeckaert, R., Mylle, S., & van Geel, N. (2019). IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 32, 842–847.
233. Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. 32(7), 1089–1098.
234. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of vitiligo. *Derm. Clin*. 2017; 35:245-55.
235. Strassner J. P. Suction blistering the lesional skin of vitiligo patients reveals useful biomarkers of disease activity / J. P. Strassner, M. Rashighi, A. M. Refat [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. - 2017. – № 76 (5). – P. 847–855.
236. Svensson A, Ofenloch RF, Bruze M et al. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br J Dermatol* 2018; 178: 1111–1118
237. Taieb A., Picardo M. Epidemiology, definitions and classification. In: *Vitiligo*, Springer Publisher, Berlin-Heidelberg, 2010, 13-24
238. Taieb A., Alomar A., Bohm M. et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus // *Br. J. Dermatol*. - 2013. - Vol. 168, № 1. - P. 5-19.
239. Teasdale E, Muller I, Abdullah Sani A et al. Views and experiences of seeking information and help for vitiligo: a qualitative study of written accounts. *BMJ Open* 2018; 8: 10.1136/bmjopen-2017-018652.
240. Tembhre M.K., Sharma V.K., Sharma A. et al. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo // *Clin. Chim. Acta*. - 2013. - Vol. 424. - P. 27-32.
241. Toker S.C., Sarycaoglu H., Karadogan S.K., et al. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? // *J Eur Acad. Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):141-

2.

242. Tulic, M. K., Cavazza, E., Cheli, Y., et al. (2019). Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T cell autoreactivity in vitiligo. *Nature Communications*, 10, 2178. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09963-8>
243. Udompataikul M, Boonsupthip P, Siriwattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *The Journal of Dermatology*. 2010; 38(6): 536–540.
244. Vaish, U., Kumar, A. A., Varshney, S., et al. (2019). Micro RNAs upregulated in vitiligo skin play an important role in its aetiopathogenesis by altering TRP1 expression and keratinocyte-melanocytes cross-talk. *Scientific Reports*, 9(1), 10079.
245. Vallerand, I.A. Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study / Vallerand I.A., Lewinson R.T., Parsons L.M. et al // *J Am Acad Dermatol*. – 2019; 80(5):1371-1379.
246. Van den Boorn, J. G., Jakobs, C., Hagen, C., et al. (2016). Inflammasome-dependent induction of adaptive NK cell memory. *Immunity*, 44(6), 1406– 21.
247. Van Den Bossche K., Naeyaert J.M., Lambert J. The quest for the mechanism of melanin transfer // *Traffic*. - 2006. - Vol.7(7). - P.769-778.
248. Van der Meer J., Joosten L. A., Riksen, N. et al. (2015). Trained immunity: A smart way to enhance innate immune defence. *Molecular Immunology*, 68(1), 40 –4.
249. Van Driessche F, Silverberg, N. Current Management of Pediatric Vitiligo. *Pediatric Drugs*, 2015; 17 (4), 303–313.
250. Vasistha L.K., Singh G. Vitiligo and intralesional steroids // *Indian J Med Res*. - 1979. - Vol. 69. - P. 308-311.
251. Virtanen T, Anniina et al. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* vol. 2019;33(1):15-32.
252. Wang E., Koo J. Intralesional corticosteroid injections for vitiligo: a new therapeutic option // *J. Am. Acad. Dermatol*. - 2014. - Vol. 71, № 2. - P. 391-393.
253. Wang P., Li Y., Nie H., et al. (2016). The changes of gene expression profiling

between segmental vitiligo, generalized vitiligo and healthy individual. *Journal of Dermatological Science*, 84(1), 40- 49.

254. Wang X, Wang Q, Wu J, et al. Increased Expression of CXCR3 and its Ligands in Vitiligo Patients and CXCL10 as a Potential Clinical Marker for Vitiligo. *Br J Dermatol*.2016;174(6):1318-1326.

255. Wang G, Qiu D, Yang H et al. The prevalence of depression in patients vitiligo:a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1343–1351.

256. White C, Miller R. A Literature review investigating the use of topical Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Vitiligo. *J. Clin Aesthet Dermatol*. 2022 Apr. 15 (4):20-25. [QxMD Medline Link]. [Full Text].

257. Whitton M., Pinart M., Batchelor J.M. et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review // *Br. J. Dermatol.* - 2016. - Vol. 174, № 5. - P. 962-969.

258. Willemsen, M., Post, N. F., van Uden, N., et al. (2022). Immunophenotypic analysis reveals differences in circulating immune cells in the peripheral blood of patients with segmental and nonsegmental vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology*, 142(3 Pt B), 876– 883.e3.

259. Włodarczyk, M., Druszczyńska, M., Fol, M. (2019). Trained innate immunity not always amicable. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2565.

260. Xie H, Zhou F, Liu L et al: Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci*, 2016; 81(1):

261. Yang Y., Li S., Zhu G. et al. A similar local immune and oxidative stress phenotype in vitiligo // *J. Dermatol. Sci.* - 2017. -Vol. 87, № 1. -P. 50-59.

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

263. Yi, X., Guo, W., Shi, Q., et al. (2019). SIRT3- dependent mitochondrial dynamics remodeling contributes to oxidative stress- induced melanocyte degeneration in vitiligo. *Theranostics*. 9(6), 1614– 1633.

264. Yones SS., Palmer RA., Garibaldinos T.M., Hawk JL. Randomized double-blind

trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. Arch Dermatol. 2007; 143(5):578-584.

265. Yoshida A, Takagi A, Ikejima A, et al. A retrospective study of 231 Japanese vitiligo patients with special reference to phototherapy. Acta Dermatovenerol Croat. 2014; 22 (1):13–8.

266. Yu, H., Cen, J., Lin, X., et al. (2022). Imiquimod induced vitiligo-like lesions- a consequence of modified melanocyte function. Immunity, Inflammation and Disease, 10(1), 70– 77.

267. Yu, H. S., Chang, K. L., Yu, C. L., et al. (1997). Alterations in IL- 6, IL- 8, GM-CSF, TNF- a and IFN- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. Journal of Investigative Dermatology, 108, 527–9.

268. Yuan J, Sun C, Jiang S et al. The prevalence of thyroid disorders in patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 803.

269. Zhang, P. A clinical review of phototherapy for psoriasis / P. Zhang, M.X. Wu // Lasers Med Sci. 2018 Jan; 33(1):173-180.

270. Zhang Y, Cai Y, Shi M et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis. PLoS One 2016; 11: e0163806.

271. Zhang Z., Xu S.X., Zhang F.Y. et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients // Arch. Dermatol. Res. 2009. Vol. 301, № 2, 167-173

272. Zhou L., Shi Y.L., Li K. et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correlated with human nonsegmental vitiligo development // Pigment Cell Melanoma Res. - 2015. - Vol. 28, № 3. - P. 324-329.

Публикации по теме диссертации. Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Сохибназарова Р.Х. Эффективность комплексного метода лечения больных витилиго / Касымов О.И., Муниева С.Х. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2020, - №3, - С. 24-30

[2-А] Сохибназарова Р.Х. Усули табоботи беморони барас / Р.Х Сохибназарова // Авчи Зухал, - 2022,- №1, - С. 83 - 86

[3-А] Сохибназарова Р.Х. Заболеваемость витилиго населения г. Душанбе (по данным обращаемости) / Касымов О.И. // Медицинский вестник национальной Академии наук Таджикистана, 2023, -№3 -, С. 49-56

Статьи и тезисы в журналах и материалах конференций

[4-А] Сохибназарова Р.Х. Состояние некоторых цитокинов в сыворотке крови больных витилиго / Касымов О.И., Муниева С.Х. // Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «XIV Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 2020, С. 111-113

[5-А] Сохибназарова Р.Х. Лечение больных витилиго / О.И.Касымов // Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «XIV Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 2020, С. 43-45

[6-А] Сохибназарова Р.Х. К вопросу патогенеза витилиго / Касымов О.И., Баёзов Б. // Материалы ежегодной (XXVI) научно-практической конференции ИПОСЗ РТ, 2020, С. 54-55

[7-А] Сохибназарова Р.Х. Метод лечения витилиго / Касымов О.И. // Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-й годичной) 2020, №1, С. 118-119

[8-А] Сохибназарова Р.Х. Иммунологические нарушения у больных витилиго / Касымов О.И., Бухоризода К.М. // Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) ГОУ ТГМУ им. Абуали ибн Сино. Душанбе; 2021: 554-555.

[9-А] Сохибназарова Р.Х. Комплексный метод лечения витилиго / Касымов О.И. // Материалы научно-практической конференции «XV Санкт-Петербургские дерматологические чтения». Санкт-Петербург; 2021: 53-56.

[10-А] Сохибназарова Р.Х. Сочетанное лечение больных витилиго/ Касымов О.И. // Материалы 8-ого съезда дерматовенерологов Узбекистана, 2022, с. 146-148

[11-А] Сохибназарова Р.Х. Содержание некоторых микроэлементов в сыворотке

крови больных витилиго/ Касымов О.И., Касымов А.О., Базов Б. // Материалы ежегодной (XXIX) научно-практической конференции ИПОСЗ РТ, 2023, С. 100-102.

Рационализаторские предложения:

1. «Способ лечения больных распространенным витилиго», Удостоверение на рационализаторское предложение № 000535 от 15.10.2024 г. Выдано: Сохибназарова Р.Х., Косымов О.И., Косымов А.О., принятое ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».
2. «Способ лечения больных локализованным витилиго», Удостоверение на рационализаторское предложение № 000537 от 15.10.2024 г. Выдано: Сохибназарова Р.Х., Косымов О.И., Косымов А.О., принятое ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Публикации по теме диссертации Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А] Сохибназарова Р.Х. Эффективность комплексного метода лечения больных витилиго / Касымов О.И., Муниева С.Х. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2020, - №3, - С. 24-30
- [2-А] Сохибназарова Р.Х. Усули табобати беморони барас / Р.Х Сохибназарова // Авчи Зухал, - 2022,- №1, - С. 83 - 86
- [3-А] Сохибназарова Р.Х. Заболеваемость витилиго населения г. Душанбе (по данным обращаемости) / Касымов О.И. // Медицинский вестник национальной Академии наук Таджикистана, 2023, -№3 -, С. 49-56

Статьи и тезисы в журналах и материалах конференций

- [4-А] Сохибназарова Р.Х. Состояние некоторых цитокинов в сыворотке крови больных витилиго / Касымов О.И., Муниева С.Х. // Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов XIV «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 2020, С. 111-113

[5-А] Сохибназарова Р.Х. Лечение больных витилиго / О.И.Касымов // Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов XIV «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 2020, С. 43-45

[6-А] Сохибназарова Р.Х. К вопросу патогенеза витилиго / Касымов О.И., Баёзов Б. // Материалы ежегодной (XXVI) научно-практической конференции ИПОСЗ РТ, 2020, С. 54-55

[7-А] Сохибназарова Р.Х. Метод лечения витилиго / Касымов О.И. // Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-й годичной) 2020, №1, С. 118-119

[8-А] Сохибназарова Р.Х. Иммунологические нарушения у больных витилиго / Касымов О.И., Бухоризода К.М. // Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) ГОУ ТГМУ им. Абуали ибн Сино. Душанбе; 2021: 554-555.

[9-А] Сохибназарова Р.Х. Комплексный метод лечения больных витилиго / Касымов О.И. // Материалы научно-практической конференции «XV Санкт-Петербургские дерматологические чтения». Санкт-Петербург; 2021: 53-56.

[10-А] Сохибназарова Р.Х. Сочетанное лечение больных витилиго/ Касымов О.И. // Материалы 8-ого съезда дерматовенерологов Узбекистана, 2022, с. 146-148

[11-А] Сохибназарова Р.Х. Содержание некоторых микроэлементов в сыворотке крови больных витилиго/ Касымов О.И., Касымов А.О., Баёзов Б. // Материалы ежегодной (XXIX) научно-практической конференции ИПОСЗ РТ, 2023, С. 100-102.

Рационализаторские предложения:

1. «Способ лечения больных распространенным витилиго», Удостоверение на рационализаторское предложение № 000535 от 15.10.2024 г. Выдано: Сохибназарова Р.Х., Косымов О.И., Косымов А.О., принятое: ГОУ «Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения

Республики Таджикистан».

2. «Способ лечения больных локализованным витилиго», Удостоверение на рационализаторское предложение № 000537 от 15.10.2024 г. Выдано: Сохибназарова Р.Х., Косымов О.И., Косымов А.О., принятое: ГОУ «Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».