

Получена: 04 августа 2022 / Принята: 14 октября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.009

УДК 616.5-003.829.85

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИТИЛИГО: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУПП РИСКА

Асия А. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Лаура Т. Касым^{2*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Альмира К. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Татьяна М. Беляева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Введение. Витилиго – это заболевание, относящееся к группе гипомеланозов, при котором нарушается функционирование меланоцитов и как следствие развивается депигментация кожи, волос и слизистых оболочек. Гены, кодирующие нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) могут быть возможными факторами развития и прогрессирования заболевания.

Целью данного исследования являлось изучение ассоциации психоэмоциональных нарушений, нейромедиаторов и полиморфизма их генов с площадью депигментации у больных витилиго для выявления групп риска по прогрессирующему течению заболевания и разработки алгоритма.

Материалы и методы. В исследование было включено 93 пациента с диагнозом витилиго. Расчет площади депигментации проводился с помощью онлайн программы Vitiligo Extent Score (VES). Психологический статус участников оценивали по шкале PHQ-SADS. Уровни BDNF и CRH в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Генотипирование полиморфизмов rs11030094 гена BDNF и rs242924 гена рецептора 1 кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH-R1) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Исследование связи полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 с прогрессирующим течением заболевания показало, что аллель Т и генотип ТТ в 3–4 раза повышают риск прогрессирующего течения заболевания, в то время как аллель G и генотип GT наоборот свидетельствуют о его резистентности. Помимо этого, пациенты с легкой и умеренной степенью тревожности в 1,6 раза имели больше шансов на прогрессирование витилиго.

Выводы. Таким образом, факторами прогрессирующего течения витилиго могут являться Т аллель и ТТ генотип полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 опосредованные тревожностью. Результаты изучения психологического статуса и нейрогенетических особенностей представленной выборки позволили разработать алгоритм тактики ведения пациентов с прогрессирующим течением витилиго.

Ключевые слова: витилиго, BDNF, rs11030094, CRH, rs242924.

Abstract

ADVERSE COURSE OF VITILIGO: MANAGEMENT TACTICS OF PATIENTS FROM RISK GROUPS

Assiya A. Kussainova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Laura T. Kassym^{2*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Almira K. Akhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Tatyana M. Belyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey city, Republic of Kazakhstan;

² NJSC "Astana Medical University", Astana city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Vitiligo is one of the most common hypomelanoses, in which the destruction of functioning melanocytes causes depigmentation of the skin, hair and mucous membranes. The genes encrypting brain-derived neurotropic factor (BDNF) and corticotropin-releasing hormone (CRH) might be the conceivable contributors to the development of vitiligo.

Objective. This study was aimed at investigation of the association between psychoemotional disorders, neurotransmitters and their gene polymorphism with the area of depigmentation in patients with vitiligo in order to identify risk groups for the progressive course of the disease and develop an algorithm.

Materials and methods. The study included 93 patients with vitiligo. The area of depigmentation was calculated using the Vitiligo Extent Score (VES) online program. The psychological status of the participants was assessed using the PHQ-SADS scale. Serum levels of BDNF and CRH were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. Genotyping for the rs11030094 polymorphism of the BDNF gene and rs242924 of the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRH-R1) gene was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Our investigation showed that the T allele and the TT genotype of the CRH-R1 rs242924 gene polymorphism at 3-4 times increase the risk of a progressive course of the vitiligo, while the G allele and the GT genotype, on the contrary, indicate its resistance. In addition, patients with mild and moderate anxiety were in 1.6 times more likely to progress the disease.

Conclusion. Thus, the T allele and TT genotype of the CRH-R1 rs242924 gene polymorphism mediated by anxiety may be factors in the progressive course of vitiligo. The results of the study of the psychological status and neurogenetic features of the presented sample made it possible to develop an algorithm for managing patients with a progressive course of vitiligo.

Keywords: vitiligo, BDNF, rs11030094, CRH, rs242924.

Түйіндеме

ВИТИЛИГОНЫҢ ҚОЛАЙСЫЗ АҒЫМЫ:

ТӘУЕКЕЛ ТОБЫНДАҒЫ НАУҚАСТАРДЫ БАСҚАРУ ТАКТИКАСЫ

Асия А. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Лаура Т. Касым^{2*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Альмира К. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Татьяна М. Беляева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Витилиго - бұл гипомеланоздар тобына жататын ауру, онда меланоциттердің қызметі бұзылады және нәтижесінде терінің, шаштың және шырышты қабаттардың депигментациясы дамиды. Мидың нейротрофиялық факторын (BDNF) және кортикотропинді босататын гормонды (CRH) кодтайтын гендер аурудың дамуы мен дамуының мүмкін факторлары болуы мүмкін.

Бұл зерттеудің мақсаты аурудың үдемелі ағымы бойынша тәуекел топтарын анықтау және алгоритмді әзірлеу үшін витилиго науқастарында депигментация аймағы бар психозмоционалды бұзылулардың, нейротрансмиттерлердің және олардың гендерінің полиморфизмінің ассоциациясын зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер. Зерттеуге витилиго диагнозы қойылған 93 пациент қатысты. Депигментация аймағын есептеу Vitiligo Extent Score (VES) онлайн бағдарламасы арқылы жүргізілді. Қатысушылардың психологиялық мәртебесі PHQ-SADA шкаласы бойынша бағаланды. Қан сарысуындағы BDNF және CRH деңгейлері ферментті иммуносорбенттік талдау арқылы өлшенді. BDNF генінің rs11030094 полиморфизмінің генотипі және кортикотропинді босататын гормонның (CRH-R1) рецепторы 1 генінің rs242924 нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция (ПТР) арқылы жүзеге асырылды.

Нәтижелер. CRH-R1 rs242924 генінің полиморфизмінің аурудың прогрессивті ағымымен байланысын зерттеу T аллелі мен TT генотипі аурудың прогрессивті ағымының қаупін 3-4 есе арттыратынын көрсетті, ал G аллелі мен GT генотипі, керісінше, оның төзімділігін көрсетеді. Сонымен қатар, жеңіл және орташа мазасыздық дәрежесі бар емделушілерде витилигоның өршу ықтималдығы 1,6 есе жоғары болды.

Қорытындылар. Осылайша, витилигоның прогрессивті ағымының факторлары болуы мүмкін T аллель және TT генотипі CRH-R1 генінің полиморфизмі rs242924 мазасыздық арқылы. Ұсынылған үлгінің психологиялық жағдайын және нейрогенетикалық ерекшеліктерін зерттеу нәтижелері витилигоның прогрессивті ағымы бар науқастарды басқару алгоритмін жасауға мүмкіндік берді.

Түйін сөздер: vitiligo, BDNF, rs11030094, CRH, rs242924.

Библиографическая ссылка:

Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М. Неблагоприятное течение витилиго: тактика ведения пациентов из групп риска // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 68-76. doi 10.34689/SH.2022.24.5.009

Kussainova A.A., Kassym L.T., Akhmetova A.K., Khismetova. Z.A., Belyaeva T.M. Adverse course of vitiligo: management tactics of patients from risk groups // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 68-76. doi 10.34689/SH.2022.24.5.009

Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М. Витилигоның қолайсыз ағымы: тәуекел тобындағы науқастарды басқару тактикасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 68-76. doi 10.34689/SH.2022.24.5.009

Введение

Витилиго - приобретенное хронически протекающее заболевание из группы дисхромий, характеризующиеся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту, слиянию вследствие отсутствия, либо снижения содержания меланина в коже [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения число больных витилиго в мире составляет от 0,2 до 8% от численности всего населения [24].

Считается, что в патогенезе витилиго задействованы такие факторы как аутоиммунные, генетические и факторы окружающей среды [4,17]. К факторам окружающей среды, способствующим манифестации заболевания или прогрессирующему течению, относятся солнечные лучи, воздействие химических веществ, травмы кожи, свободные радикалы и перекись водорода. Данные факторы у генетически предрасположенных лиц [2,9,13,14,15] в результате иммунологических нарушений могут активировать цитотоксические клетки, приводящие к гибели клеток кожи.

Известно, что испытываемый человеком психологический стресс является триггером для возникновения витилиго [23], так как психологический стресс приводит к аутоиммунному процессу, играющему ключевую роль в развитии витилиго [6]. Однако, результаты анализа литературных источников по изучению связи психологического стресса с агрессивным течением заболевания весьма противоречивы.

Так, *Silverberg I. и соавторы* в своих исследованиях не выявили связи увеличения площади поражения при витилиго со стрессовыми ситуациями [23]. Авторы предполагают, что стрессовые жизненные события могут действовать как триггеры витилиго у генетически предрасположенных людей, однако течение заболевания и прогноз определяются другими факторами, такими как усиление системного воспаления или другие иммунологические нарушения [5,20,22].

Напротив, результаты исследований *Silpa-Archa N. и соавторы* [21] показали, что депрессия значительно чаще встречалась у пациентов с активным витилиго, чем у пациентов со стабильным заболеванием. Расчет площади поражения при помощи шкалы Vitiigo Extent Score (VES) показал, что пациенты, у которых появлялись новые очаги, в частности, в течение последних трех месяцев были в 4,12 раза больше склонны к депрессии, чем пациенты, у которых не наблюдалось появление новых очагов депигментации (OR: 4,12, 95% CI: 1,20–14,16; p = 0,025).

Также следует отметить, что в анализируемых источниках были использованы разные методы измерения площади депигментации. Хотя, на сегодняшний день, наиболее верифицированным инструментом определения площади поражения при витилиго считается шкала VES.

Немаловажную роль в патогенезе витилиго играют одноточечные мутации (SNP). Согласно данным мета-анализа, проведенного *Prashant S. Giri* [7] и соавторами, А аллель полиморфизма 308 G/A ФНО- α был связан с

восприимчивостью к витилиго в азиатской, ближневосточной и египетской популяциях, а с активностью заболевания у населения Северной Америки и с сегментарным витилиго в Азиатской популяции. Предрасположенность к витилиго также была выявлена с полиморфизмами rs1801131 и rs1801133 гена метилентетрагидрофолатредуктазы [25]. Несмотря на то, что в литературе описывается лишь опосредованная через психологический стресс связь дерматологических заболеваний с кортикотропин-рилизинг гормоном и нейротрофическим фактором головного мозга, *Кусаинова А.А.* [12] и соавторы в своих исследованиях все же выявили ассоциацию полиморфизмов rs242924 гена кортикотропин-рилизинг гормона рецептора 1 (CRH-R1) и rs11030094 гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) с витилиго.

Однако, имеются лишь единичные исследования, которые направлены на изучение связи полиморфизмов генов с прогрессирующим течением заболевания. Так, по мнению *Salem R.M.* [18], полиморфизм гена дефензин-бета 1 в положении -20 G/A был связан с более высокими показателями шкалы VASI (индекс тяжести витилиго).

Известно, что кожа человека является источником CRH и экспрессирует CRH и CRH-R1 как на уровне мРНК, так и на уровне белка [19]. В предыдущем нашем исследовании мы выявили, что у больных витилиго показатели CRH в сыворотке крови были статистически значимо выше, чем у контрольной группы. Показатели BDNF в сыворотке крови у больных, в свою очередь, были значимо ниже, чем у здоровых лиц [11]. Хотя, на сегодняшний день нами в литературных источниках не найдены исследования, целью которых являлось определение связи этих нейромедиаторов с прогрессирующим течением заболевания.

Вышеуказанные данные мотивируют на поиск предикторов плохого прогноза заболевания. В связи с этим, целью данного исследования является изучение ассоциации психоэмоциональных нарушений, нейромедиаторов и полиморфизма их генов с площадью депигментации у больных витилиго для выявления групп риска по прогрессирующему течению заболевания и разработки алгоритма.

Материалы и методы

В данное исследование было включено 93 больных витилиго. Набор больных проводился на базе кожно-венерологического диспансера г. Семей.

В зависимости от процента поражения тела, пациенты были поделены на две группы: пациенты, у которых площадь поражения составляла <10 % (n=26) и площадь поражения ≥ 10 (n=67). Критерием прогрессирующего течения заболевания считался процент поражения (депигментации) тела более 10%. Расчет площади депигментации проводился с помощью онлайн программы Vitiigo Extent Score www.vitiligo-calculator.com.

Критерии включения: больные с установленным диагнозом витилиго, сегментарная и генерализованная формы заболевания, проживание на территории г. Семей.

Критерии исключения: лица, не достигшие 16-летнего возраста, беременные женщины, пациенты с заболеваниями надпочечников, гипопиза и с психическими заболеваниями, пациенты, которые в анамнезе указывают на использование системных стероидов, оральных контрацептивов и психиатрических препаратов в течение 3 месяцев до исследования; генетические заболевания.

Сбор данных

Генотипирование полиморфизмов генов CRH-R1 (rs242924) и BDNF (rs11030094) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выделение геномной ДНК из крови проводилось при помощи наборов GeneJET Mini kit (Thermo Scientific, Vilnius, Lithuania) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрации ДНК были измерены при помощи Invitrogen reagent kits (Thermo Fisher Scientific, Eugene, OR, USA). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 60°C в течение 30 секунд, затем при 95°C в течение 10 минут и 40 циклов при 95°C в течение 15 секунд и при 60°C в течение 60 секунд. Исследования проводились на базе лаборатории коллективного пользования КГМУ.

Исследование уровней кортикотропин-рилизинг гормона и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у больных витилиго проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения уровня нейромедиаторов у больных витилиго производился забор крови в объеме 5 мл в пробирки с ЭДТА натощак. Исследование было проведено на базе Объединенной учебно-научной лаборатории НАО «Медицинский университет Семей».

Психологический статус больных был оценен с помощью анкетирования. Для оценки уровней депрессии и тревожности применялись шкалы PHQ-9 и GAD-7, соответственно. Уровень распространенности соматоформных расстройств оценивался с помощью анкеты PHQ-15. Для совместного исследования депрессивных, тревожных и соматических расстройств (SAD - триада (somatic-anxiety-depression)) применялась анкета PHQ-SADS.

Баллы от 0 до 4 оценивались как отсутствие психоэмоциональных нарушений (депрессии, тревожности и соматоформных расстройств); от 5 до 9 – легкой степени; баллы от 10 до 14 – умеренной степени; от 15 до 19 – средней степени тяжести; от 20 до 27 - тяжелой степени тяжести психоэмоциональные нарушения. В нашем исследовании пациенты с легкой и умеренной степени психоэмоциональными нарушениями были объединены в одну группу.

Статистическая обработка данных

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов CRH-R1 (rs242924) и BDNF (rs11030094) между двумя группами проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Сравнения проводились в группе больных с площадью поражения тела более 10% (VES >10%) и площадью поражения тела менее 10% (VES <10%). Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверялось на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Статистические расчеты проводились на калькуляторе для генетических расчетов по программе Ген Эксперт (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Для межгрупповых сравнений содержания кортикотропин-рилизинг гормона и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у больных витилиго использовался критерий Манна-Уитни. Статистический уровень значимости считался значимым при уровне $p < 0,05$.

Для определения связи тревожности, депрессии и соматоформных нарушений с прогрессированием заболевания применялся χ^2 Пирсона. Статистический уровень значимости считался значимым при уровне $p < 0,05$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании Этического комитета НАО «Медицинский университет Семей» (протокол №2 от 18.10.2019 года). Все участники исследования были информированы о цели и методах исследования и дали письменное согласие на участие.

Результаты

Результаты наших исследований полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 показали, что как у пациентов с площадью поражения тела более 10% (VES >10%), так и у пациентов менее 10% (VES <10%) преобладал аллель Т. Однако, частота встречаемости данного аллеля была выше у пациентов с VES >10%, чем у второй группы (VES <10%) (86,5% и 68,7%, соответственно). Аллель G встречался реже, однако его частота преобладала в группе пациентов с меньшим процентом поражения тела (VES <10%).

По частоте встречаемости генотипов у пациентов с прогрессирующим течением заболевания (VES <10%) преобладал ТТ, в то время как в группе с VES <10% чаще встречался гетерозиготный GT генотип. Реже всех остальных встречался GG генотип в обеих группах. Тем не менее, в группе пациентов с благоприятным течением заболевания (VES <10%) его частота была почти в 2 раза выше, чем в группе пациентов с прогрессирующим течением заболевания.

Исследование связи полиморфизма гена CRH-R1 с прогрессирующим течением заболевания показало, что имеется статистически значимая ассоциация полиморфизма rs242924 гена с площадью депигментации у больных витилиго. Так, аллель Т почти в 3 раза, а генотип ТТ в 4 раза повышает риск прогрессирующего течения заболевания. Напротив, носительство G аллеля и GT генотипа могут быть связаны с защитными механизмами и являться факторами резистентности к прогрессированию заболевания.

Данные по частоте встречаемости и ассоциации полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 показаны в таблице 1.

Исследование полиморфизма rs11030094 гена BDNF выявило, что как в группе больных с площадью депигментации менее 10%, так и в группе с площадью депигментации больше 10% чаще встречалась аллель G. Что же касается частоты встречаемости генотипов,

то преобладающим генотипом как у пациентов с прогрессирующим течением заболевания, так и у пациентов с VES <10% был гетерозиготный вариант GA. Несколько реже встречался GG генотип. Однако, его частота в группе больных с площадью депигментации

менее 10 % была выше, чем у пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Самое редкое носительство в обеих группах наблюдалось AA генотипа. Все же его частота также преобладала в группе больных с площадью депигментации менее 10%.

Таблица 1.

Связь полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 1. Association of CRH-R1 gene rs242924 polymorphism with vitiligo progression).

Аллели	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
G	13,5%	31,3%	0,01	0,34 (0,14-0,82)
T	86,5%	68,7%		2,93 (1,22-7,05)
Генотипы	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
GG	3,8%	7,5%	0,02	0,50 (0,06-4,46)
GT	19,2%	47,8%		0,26 (0,09-0,77)
TT	76,9%	44,8%		4,11 (1,47-11,53)

VES - Vitiligo Extent Score;
p – статистический уровень значимости;
ОШ – отношение шансов;
ДИ - доверительный интервал 95%

Результаты наших исследований по изучению связи полиморфизма rs11030094 гена BDNF с неблагоприятным течением витилиго показали, что нет

статистически значимых ассоциаций данного полиморфизма с течением заболевания (таблица 2).

Таблица 2.

Связь полиморфизма rs11030094 гена BDNF со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 2. Association of BDNF gene rs11030094 polymorphism with vitiligo progression)

Аллели	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
G	53,8%	55,2%	0,87	0,95 (0,50-1,80)
A	46,2%	44,8%		1,06 (0,56-2,01)
Генотипы	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
GG	23,1%	32,8%	0,35	0,61 (0,22-1,75)
GA	61,5%	44,8%		1,97 (0,78-4,98)
AA	15,4%	22,4%		0,63 (0,19-2,11)

VES - Vitiligo Extent Score;
p – статистический уровень значимости;
ОШ – отношение шансов;
ДИ - доверительный интервал 95%

Что же касается распространенности психоэмоциональных нарушений среди пациентов, то легкой и умеренной степени соматоформные расстройства чаще регистрировались у больных с площадью депигментации более 10%, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания (23,3% и 33,3%, соответственно). Однако, статистически значимой связи соматоформных расстройств с неблагоприятным течением не выявлено.

По результатам нашего исследования, частота встречаемости легкой и умеренной тревожности преобладала в группе пациентов с VES <10, в то время как в группе пациентов с VES ≥10 преобладали пациенты без тревожности. В нашем исследовании мы выявили, что имеется статистически значимая связь прогрессирующего течения витилиго с тревожностью. Пациенты с легкой и умеренной тревожностью имели 1,6 раза больше шансов на прогрессирование заболевания.

Как среди пациентов с легкой и умеренной депрессией, так и среди пациентов без них, преобладали лица с площадью депигментации более 10%. Результаты наших исследований не показали статистически значимой связи депрессии с прогрессирующим течением заболевания. Данные представлены в таблице 3.

Исследование уровня нейромедиаторов в сыворотке крови пациентов выявило, что уровень BDNF у пациентов с площадью депигментации более 10% был ниже, чем у пациентов с VES score ≥10.

В то же время, уровень CRH у пациентов с площадью депигментации более 10% была выше, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания (VES <10%).

Однако, статистически значимой связи данных нейромедиаторов с прогрессирующим течением заболевания не выявлено (таблица 4).

Таблица 3.

Связь психоэмоциональных нарушений пациентов со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 3. Association of psycho-emotional disorders in patients with the vitiligo progression).

	VES score <10	VES score ≥10	χ ²	p	ОШ (95%ДИ)
PHQ-15					
Нет соматоформных расстройств (n=58)	15 (23,3%)	43 (76,7%)	0,33	0,6	1,11 (0,77-1,62)
Легкой и умеренной степени соматоформных расстройства (n=35)	11 (33,3%)	24 (66,7%)			
GAD-7					
Нет тревожности (n=61)	12 (19,7%)	49 (80,3%)	6,04	0,014	1,6 (1,02-2,46)
Легкая и умеренная тревожность (n=32)	14 (43,8%)	18 (56,2%)			
PHQ-9					
Нет депрессии (n=51)	17 (33,3%)	34 (66,7%)	1,62	0,2	0,78 (0,54-1,12)
Легкая и умеренная депрессия (n=42)	9 (21,4%)	33 (78,6%)			
VES - Vitiligo Extent Score; p – статистический уровень значимости; χ ² – хи квадрат Пирсона; ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал 95%; PHQ-15 – шкала оценки соматоформных расстройств; GAD-7 – шкала оценки тревожности; PHQ-9 – шкала оценки депрессии					

Таблица 4.

Связь сывороточных уровней BDNF и CRH со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 4. Association of serum levels of BDNF and CRH with vitiligo progression).

Нейромедиаторы	VES >10% (n=26)			VES <10% (n=67)			p
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	
Нейротрофический фактор головного мозга (нг/мл)	2,81	2,17	3,01	2,57	1,73	3,07	0,33
Кортикотропин-рилизинг гормон (нг/мл)	5,77	2,31	8,06	6,56	2,87	8,37	0,37
VES - Vitiligo Extent Score; p – статистический уровень значимости; Me (Q ₁ - Q ₃) – медиана;							

Выводы и обсуждение

Таким образом, аллель Т и генотип ТТ полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 могут быть факторами предрасположенности к неблагоприятному течению заболевания, в то время как аллель G и генотип GT полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 могут быть факторами резистентности к прогрессирующему течению заболевания. Также фактором, способствующим прогрессированию заболевания, может быть легкая и умеренная тревожность у пациентов с витилиго.

Аналогичную связь полиморфизмов генов с площадью поражения тела выявили Salem M. et al. [18]. Согласно их данным, носительство G аллеля и GG генотипа полиморфизма гена DEFB1 (дефензин-бета 1) (-44 C/G) было связано с высокими баллами по шкале VASI. К тому же, у носителей данного аллеля и генотипа

отмечались более низкий ответ на фототерапию. Напротив, AA генотип этого же гена, только в положении 20G/A, по мнению авторов, играет защитную роль.

Известно, что течение витилиго сопровождается психоэмоциональными нарушениями с преобладанием личностной тревожности, депрессивными расстройствами психогенного происхождения с тревожными, астено-тревожными и тревожно-тоскливыми проявлениями. Аффективные расстройства, формирующиеся у больных витилиго, сопровождаются нейрофизиологическими и нейрохимическими нарушениями, создавая порочный круг, способствующий поддержанию патологического процесса и появлению новых очагов депигментации [2,10,16]. По данным некоторых исследований были выявлены клинически выраженная тревога

преимущественно у пациентов с вульгарной формой заболевания. У данных пациентов площадь поражения преобладала над здоровыми участками кожи (среднее значение VASI составило 21,7%) [1]. Аналогично данным результатам и в нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с агрессивным течением заболевания преобладала легкой и умеренной степени тревожность.

Следует отметить, что состояние тревоги связано с патологической инертностью тех или иных функциональных образований в центральной нервной системе, а также с изменением активности нейромедиаторов, играющих важную роль в патогенезе витилиго [3,10]. К сожалению, результаты нашего исследования не выявили статистически значимой связи нейромедиаторов с неблагоприятным течением заболевания. В то же время, по результатам данного исследования все же прослеживается тенденция к повышению уровня кортикотропин-рилизинг гормона у больных с площадью депигментации более 10%. Известно, что длительное воздействие повышенных концентраций кортикотропин-рилизинг гормона приводит к состоянию дисстресса, в том числе состоянию хронической тревоги. В предыдущем нашем исследовании нами было установлено, что на уровень кортикотропин-рилизинг гормона у больных витилиго влияет полиморфизмом rs242924 гена CRH-R1 [12]. Учитывая выявленные ассоциации этого полиморфизма с прогрессирующим течением заболевания, проведение дальнейших исследований с большим объемом выборки, возможно, позволит нам выявить определенные закономерности участия кортикотропин-рилизинг гормона в патогенезе заболевания, опосредованные тревожностью.

К недостаткам нашего исследования можно отнести малый объем выборки. Отсутствие взаимосвязи прогрессирующего течения витилиго с полиморфизмом rs11030094 гена BDNF, возможно, было связано количеством выборки. Также следует отметить, что набор больных проводился только в пределах Восточно-Казахстанской области. В связи с этим, мы не можем экстраполировать наши результаты на всю генеральную совокупность (казахстанскую популяцию). К третьему недостатку нашего исследования можно отнести исследование только двух генов и двух полиморфизмов. Исследование нескольких полиморфизмов одного гена дают возможность более обоснованно объяснить роль гена в патогенезе заболевания и его исходов.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся недостатки, нами впервые были исследованы полиморфизмы генов нейромедиаторов BDNF и CRH у больных витилиго. Также нами впервые были предприняты попытки выявить опосредованное влияние кортикотропин-рилизинг гормона на прогрессирование заболевания.

Алгоритм тактики ведения пациентов с витилиго

На основании полученных нами данных, мы разработали алгоритм тактики ведения пациента с

витилиго. Алгоритм направлен на выявление групп риска по прогрессированию заболевания и улучшение качества жизни пациентов за счет оказания своевременной психологической поддержки, что в свою очередь может способствовать благоприятному течению заболевания у пациентов с витилиго.

После постановки диагноза витилиго, клиницисту необходимо будет определить течение заболевания. Для этого мы рекомендуем использовать онлайн-калькулятор VES. После определения процента поражения тела, пациенты необходимо поделить на две группы: пациенты с площадью поражения <10 и ≥ 10 по VES. Данный алгоритм направлен на работу с пациентами, площадь поражения тела, которых составляет менее 10%, так как пациенты с площадью депигментации ≥ 10 уже имеют неблагоприятный исход и профилактические мероприятия в данной группе не эффективны.

Далее пациентов с площадью депигментации <10 анкетуем с помощью опросников PHQ-SADS, исследуем у них полиморфизм rs242924 гена CRH-R1 для выявления групп риска. Согласно полученным в результате нашего исследования данным, к группе риска по прогрессированию заболевания можно отнести пациентов с наличием тревожности и носителей Т аллеля и ТТ генотипа полиморфизма rs242924 гена CRH-R1.

Первым этапом мероприятия у пациентов является проведение анкетирования по шкалам PHQ-SADS для выявления у тревожности. Пациентам, которые набрали от 5 и выше баллов будет рекомендована консультация психолога или психотерапевта в зависимости от набранных баллов. Так, пациентов с легкой и умеренной тревожностью (от 5 до 15 баллов) необходимо направить на консультацию к психологу, психотерапевту. Также можно назначить курс антидепрессантов. Пациентам с баллами от 15 и выше, необходимо регулярное наблюдение у психотерапевта, так как это свидетельствует о тяжелых психоэмоциональных нарушениях.

Тактика ведения пациентов с витилиго с учетом показателей ментального функционирования и нейрогенетических маркеров представлена на рисунке 1.

Алгоритм ведения пациентов из группы риска по данным генотипирования включает в себя отбор пациентов с Т аллелем и ТТ генотипом полиморфизма rs242924 гена CRH-R1. Данным пациентам, в случае медленного ответа на фототерапию, будет рекомендовано оперативное лечение. Также пациентам с этим генотипом рекомендуется определение уровня кортикотропин-рилизинг гормона в сыворотке крови. При выявлении гиперпродукции кортикотропин-рилизинг гормона далее рекомендуется анкетирование для выявления тревожности. Пациентам с гиперпродукцией CRH и тревожностью необходимо регулярно наблюдаться у психотерапевта для коррекции психоэмоциональных нарушений.

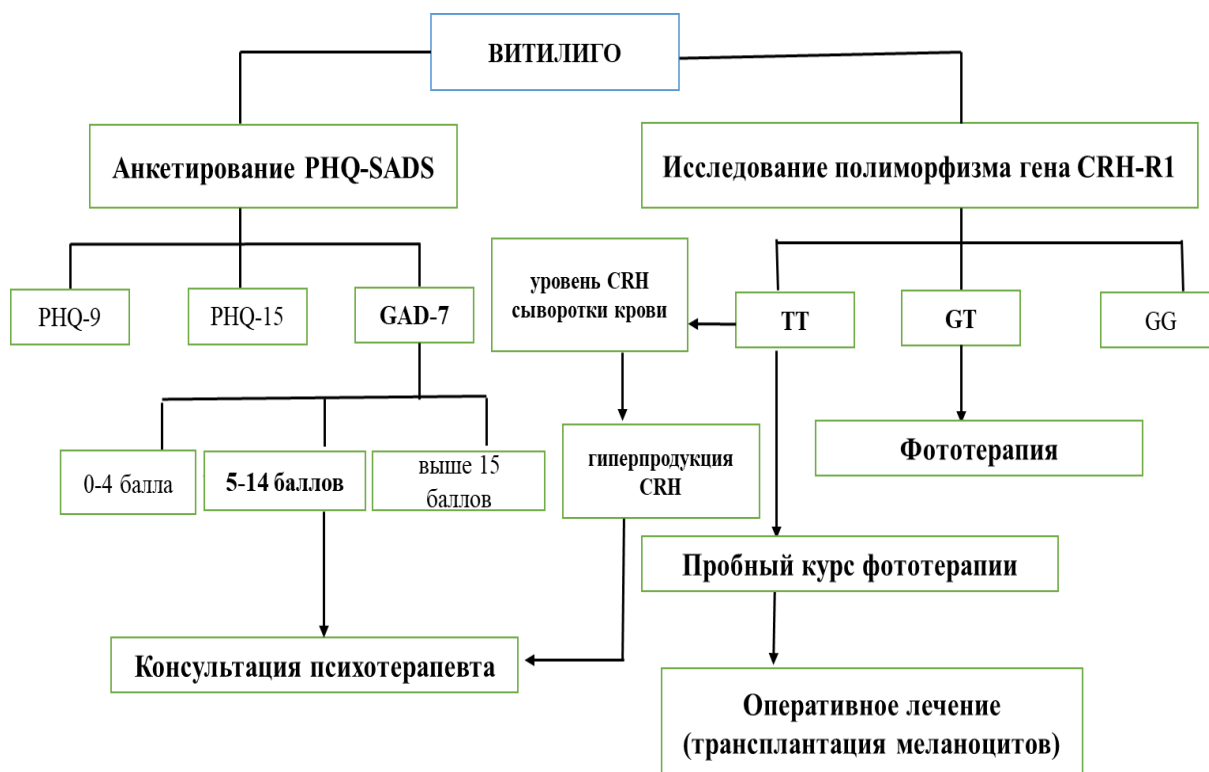


Рисунок 1. Алгоритм тактики ведения пациентов с витилиго с учетом психологических и нейрогенетических особенностей.
 (Figure 1. Algorithm for managing vitiligo patients with psychological and neurogenetic features).

Вклад авторов: Кусаинова. А.А., Касым Л.Т. - сбор и интерпретация первичных данных, обзор литературы, написание статьи. Хисметова З.А. - статистическая обработка материала. Ахметова А.К., Беляева Т.М. - научное руководство, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Варжапетян А.А., Дороженков И.Ю., Ломоносов К.М. Витилиго и коморбидные психосоматические расстройства // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019. Т. 22. С. 1-2.
2. Рахимов У.С., Мухамадиева К.М., Исмагуллоева С.С. Нейровегетативные нарушения в патогенезе витилиго // Вестник Авиценны. 2017. Т. 19. №. 4. С. 550-555.
3. Тальникова Е.Е., Свенская Ю.И., Добдина А.Ю., Утц С.Р. Витилиго: современные методы терапии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. 13(3) С. 668-673.
4. Усовецкий И.А. Позднее лечение различных форм витилиго: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Москва. 2012. 44 с.

5. Balci D.D., Yonden Z., Yenin J.Z., Okumus N. Serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in vitiligo. // Eur J Dermatol. 2009 Jul-Aug;19(4):382-3. doi: 10.1684/ejd.2009.0671. Epub 2009 May 18. PMID: 19451048.

6. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C.C., Goh B.K., Anbar T., Silva de Castro C., Lee A.Y., Parsad D., van Geel N., Le Poole I.C., Oiso N., Benzekri L., Spritz R., Gauthier Y., Hann S.K., Picardo M., Taieb A. 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 May;25(3):E1-13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x. PMID: 22417114; PMCID: PMC3511780.

7. Giri P.S., Begum R., Dwivedi M. Meta-analysis for association of TNFA-308(G > A) SNP with vitiligo susceptibility // Gene. 2022 Jan 30;809:146027. doi: 10.1016/j.gene.2021.146027. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673212.

8. Halder R.M., Chappell J.L. Vitiligo update // Semin Cutan Med Surg. 2009 Jun;28(2):86-92. doi: 10.1016/j.sder.2009.04.008. PMID: 19608058.

9. Henning S.W., Jaishankar D., Barse L.W., Dellacecca E.R., Lancki N., Webb K., Janusek L., Mathews H.L., Price R.N. Jr., Le Poole I.C. The relationship between stress and vitiligo: Evaluating perceived stress and electronic medical record data // PLoS One. 2020 Jan 27;15(1):e0227909. doi: 10.1371/journal.pone.0227909. PMID: 31986193; PMCID: PMC6984686.

10. Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and

adults // International journal of dermatology. 2012. T.51. №.10. C. 1206-1212.

11. Kussainova A., Kassym L., Akhmetova A., Dvoryankova E., Glushkova N., Khismetova Z., Adilgozhina S., Tuleutayeva R., Kaskabayeva A., Massabayeva M., Pak L., Semenova Y. Associations between serum levels of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin releasing hormone and mental distress in vitiligo patients // Sci Rep. 2022 May 4;12(1):7260. doi: 10.1038/s41598-022-11028-8. PMID: 35508633; PMCID: PMC9068776.

12. Kussainova A., Kassym L., Bekenova N., Akhmetova A., Glushkova N., Kussainov A., Semenova Y. Gene polymorphisms and serum levels of BDNF and CRH in vitiligo patients // PloS one, 2022. 17(7), e0271719.

13. Manolache L., Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Aug;21(7):921-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02106.x. PMID: 17659001.

14. Mastore M., Kohler L., Nappi A.J. Production and utilization of hydrogen peroxide associated with melanogenesis and tyrosinase-mediated oxidations of DOPA and dopamine // FEBS J. 2005 May;272(10):2407-15. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04661.x. PMID: 15885091.

15. Papadopoulos L., Bor R., Legg C., Hawk J.L. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology // Clin Exp Dermatol. 1998 Nov;23(6):243-8. doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00384.x. PMID: 10233617.

16. Rodrigue-Gervais I.G., Saleh M. Genetics of inflammasome-associated disorders: a lesson in the guiding principals of inflammasome function // Eur J Immunol. 2010 Mar;40(3):643-8. doi: 10.1002/eji.200940225. PMID: 20201021.

17. Rodrigues M., Ezzedine K., Hamzavi I., Pandya A.G., Harris J.E. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo // J Am Acad Dermatol. 2017 Jul;77(1):1-13. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048. PMID: 28619550.

18. Salem R.M., Abdelrahman A.M.N., Abd El-Kareem H.M., Seif M. DEFB1 gene polymorphisms modify vitiligo extent and response to NB-UVB phototherapy // Dermatologic Therapy. 2021. 34(3). e14921. DOI:10.1111/dth.14921

19. Shaker O.G., Eltahlawi S.M., Tawfic S.O., Eltawdy A.M., Bedair N.I. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH receptor 1 gene expression in vitiligo // Clin Exp Dermatol. 2016 Oct;41(7):734-40. doi: 10.1111/ced.12907. PMID: 27663146.

20. Shaker O.G., El-Tahlawi S.M. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study // Br J

Dermatol. 2008 Sep;159(3):720-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08712.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18616781.

21. Silpa-Archa N., Pruksaeakanan C., Angkoolpakdeekul N., Chaiyabutr C., Kulthanan K., Ratta-Apha W., Wongpraparut C. Relationship Between Depression and Quality of Life Among Vitiligo Patients: A Self-assessment Questionnaire-based Study // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020 Aug 4;13:511-520. doi: 10.2147/CCID.S265349. PMID: 32801827; PMCID: PMC7414931.

22. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: a pilot study // J Am Acad Dermatol. 2011 Feb;64(2):445-7. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.025. PMID: 21238838.

23. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease // Cutis. 2015 May;95(5):255-62. PMID: 26057504.

24. Zhang Y., Cai Y., Shi M., Jiang S., Cui S., Wu Y., Gao X.H., Chen H.D. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. // PLoS One. 2016 Sep 27;11(9):e0163806. doi: 10.1371/journal.pone.0163806. PMID: 27673680; PMCID: PMC5038943

25. Zhang H.Z., Wu J.H., Huang Q., Yang Q., Sima Q., Chen K.Y., Li Z.R., He G.H. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) rs1801131 and rs1801133 polymorphisms with susceptibility to vitiligo: A meta-analysis // J Cosmet Dermatol. 2021 Jul;20(7):2359-2368. doi: 10.1111/jocd.13857. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33219596.

References:

1. Varzhapetyan A.A., Dorozhenok I.Yu., Lomonosov K.M. Vitiligo i komorbidnye psichosomaticheskie rasstroistva [Vitiligo and comorbid psychosomatic disorders]. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* [Russian journal of skin and venereal diseases]. 2019. T. 22. pp. 1-2. [in Russian]

2. Rakhimov U.S., Mukhamadiev K.M., Ismatulloeva S.S. Neurovegetativnye narusheniya v patogeneze vitiligo [Neurovegetative disorders in the pathogenesis of vitiligo]. // *Vestnik Avitsenny* [Herald of Avicenna]. 2017. T. 19. №. 4. pp. 550-555. [in Russian]

3. Tal'nikova E.E., Svenskaya Yu.I., Dobdina A.Yu., Utts S.R. Vitiligo: sovremennye metody terapii [Vitiligo: modern methods of therapy]. // *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Scientific Medical Journal]. 2017. 13(3), pp. 668-673. [in Russian]

4. Usovetskii I.A. Poetapnoe lechenie razlichnykh form vitiligo: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. d-ra med. Nauk [Staged treatment of various forms of vitiligo: dissertation abstract for the degree of doctor of medical sciences]. Moskva. 2012. 44 p.

*Автор, ответственный за переписку:

Кассым Лаура Талгаткызы – доцент-исследователь кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик 49А.

Телефон: 87777351062

E-mail: laura.kassym@gmail.com