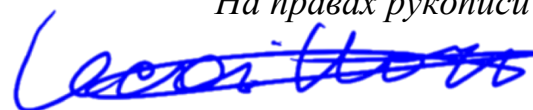


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Лекайон Махаббат Галимовна

**Применение микронидлинга в комплексной терапии витилиго**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Ломоносов Константин Михайлович

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРАХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ВИТИЛИГО.....	14
1.1 Эпидемиологические сведения о витилиго. Этиопатогенетические аспекты обсуждаемой патологии.....	14
1.2 Классификация и методы диагностики витилиго.....	23
1.3 Тактика лечения витилиго.....	30
1.4 Терапевтическое значение микронидлинга в лечении витилиго.....	36
1.5 Камуфляж витилиго.....	38
1.6 Психосоциальные аспекты витилиго.....	40
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1 Общая характеристика и дизайн исследования.....	43
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	45
2.3 Методы исследования.....	46
2.3.1 Клинико-anamнестические методы обследования.....	46
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	46
2.3.3 Инструментальные методы исследования (дерматоскопия и мексаметрия)..	46
2.3.4 Анкетирование больных с определением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).....	48
2.4 Методы лечения.....	50
2.5 Методы статистической обработки.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Клиническая характеристика пациентов исследования.....	58
3.2 Оценка эффективности микронидлинга при лечении витилиго.....	66
3.3 Изучение эффективности микронидлинга в зависимости от места поражения.....	71
3.4 Оценка динамики показателей мексаметрии у больных витилиго.....	76
3.5 Результаты дерматоскопии.....	84

3.6 Оценка влияния результатов терапии витилиго на качество жизни пациентов.....	87
3.7 Оценка безопасности применения микронидлинга и микропигментации для лечения витилиго.....	103
3.8 Клинические примеры.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	115
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Витилиго является наиболее распространенным депигментирующим заболеванием кожи, распространенность которого, по различным исследованиям, составляет 0,5-8% как у взрослых, так и у детей во всем мире (Bergqvist С. и др., 2020, Васильченко Т.С. и др., 2019). У 25% больных заболевание развивается до 10 лет, почти у половины – до 20 лет и у 70-80% – до 30 лет (El-Husseiny R. и др., 2021).

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза витилиго. Витилиго можно рассматривать в качестве аутоиммунной патологии, связанной с генетическими факторами и факторами окружающей среды, а также с метаболическим и окислительным стрессом. (Frisoli M.L. и др., 2020, Bergqvist С. и др., 2020, Ломоносов К.М. и др., 2017).

До настоящего времени нет единого мнения о классификации витилиго, однако условно можно разделить витилиго на сегментарное (СВ) и несегментарное (НСВ) (Bergqvist С. и др., 2020). «Смешанное витилиго», при котором у одного пациента одновременно присутствуют признаки СВ и НСВ, классифицируется как подгруппа несегментарного.

Диагноз витилиго, как правило, не вызывает затруднений и ставится клинически на основании обнаружения приобретенных, бесцветных, не шелушащихся, меловидно-белых пятен с четкими краями на различных участках кожного покрова. (Eleftheriadou V. и др., 2020) Витилиго ставится на основании клинических данных и обычно не требует подтверждающих тестов. С целью диагностики витилиго можно использовать дерматоскопию, в том числе и с целью дифференциации от других нарушений пигментации. Дерматоскопический метод очень удобен в практике дерматолога, так как является неинвазивным, целесообразен с целью оценки активности заболевания, может помочь отследить динамику развития очагов поражения. При витилиго обычно отмечается

остаточная перифолликулярная пигментация и телеангиэктазии, которые отсутствуют при других заболеваниях с гипопигментацией. Прогрессирующие поражения демонстрируют перифолликулярную пигментацию, тогда как стабильные или поражения в стадии регресса демонстрируют перифолликулярную депигментацию (Frisoli M.L. и др., 2020). Таким образом метод дерматоскопии является объективным и актуальным при оценке эффективности лечения витилиго. Среди неинвазивных методов диагностики витилиго также можно выделить мексаметрию, которая успешно может использоваться в практике дерматолога для оценки эффективности от проводимой терапии. Измерение производится на основании явления поглощения света. Специальный датчик излучает три различных длины волн, а рецептор измеряет свет, отраженный от кожи. Поскольку количество излучаемого света определяется точно, можно рассчитать количество света, поглощаемого кожей. Метод мексаметрии успешно может использоваться до и после лечения витилиго (Мызина К.А., 2018), однако работ, посвященных применению данного способа диагностики, ограниченное количество и с небольшой выборкой пациентов.

Витилиго имеет значительное влияние не только на эстетическую составляющую, но и на психологические аспекты жизни пациентов. (Ahmed jan N. и др., 2022, Ломоносов К.М. и др., 2023, Vibeau K. и др., 2023) Кожа играет важную роль во взаимодействии с миром, и видимые кожные заболевания могут ограничивать здоровое психосоциальное развитие из-за стигматизации, создаваемой этими расстройствами (Wu J.H. и др., 2019). Доказано, что у людей с витилиго распространен ряд психологических нарушений, включая депрессию и тревогу (Hamidizadeh N. и др., 2020). Пациенты с витилиго часто сообщают о недостаточной поддержке со стороны своих врачей, друзей и семьи, в том числе испытывают дискриминацию со стороны других людей.

Лечение витилиго до сих пор остается одной из самых сложных дерматологических проблем (Juntongjin P. и др., 2020, de Baat C. и др., 2020). Важным шагом в лечении обсуждаемой патологии является признание того, что это не просто косметическое заболевание (Mokhtari F. и др., 2018). Выбор

терапевтической стратегии зависит от таких факторов, как подтип заболевания, распространенность процесса и активность заболевания, а также возраст пациента, фототип кожи, влияние на качество жизни и мотивацию больного к лечению (Lei T.C. и др., 2020, Кривоконева А.И., 2018). Таким образом, можно сделать вывод о необходимости персонифицированного подхода к выбору оптимальной тактики ведения, данной категории пациентов.

“Золотой” стандарт лечения витилиго на настоящий момент включает фототерапию (УФБ-терапия 311 нм), местные и системные иммунодепрессанты и хирургические методы. Наиболее значимо на терапию реагируют очаги поражения в области лица, шеи, туловища и проксимальных отделов конечностей, тогда как губы и дистальные отделы конечностей являются наиболее устойчивыми зонами. Репигментация первоначально проявляется перифолликулярно или по периферии очагов поражения. Для определения эффективности лечения необходимо проводить терапевтический курс в течение не менее 2-3 месяцев (Bergqvist C. и др., 2020, Олисова О.Ю. и др. 2024).

В качестве альтернативы традиционным методам терапии нарушений пигментации несколько групп исследователей предложили микронидлинг. Микронидлинг (МН) представляет собой процесс, включающий повторяющиеся проколы кожи стерилизованными микроиглами. Данный метод обладает широким спектром действия на 1-4 фототипы кожи по Фицпатрику, влияет на стимуляцию репигментации очагов депигментации. (Iraji F. и др., 2021, Feily A. и др., 2020)

Исследования показали, что микронидлинг является безопасным и эффективным методом лечения витилиго, а его сочетание с другими методами, такими как топическое применение такролимуса, кальципотриола и 5-фторурацила, продемонстрировало более высокую эффективность (Salloum A. и др., 2020). По данным Feily A. et al. (2020) микронидлинг более рентабелен и требует минимальной подготовки, поэтому его можно легко и эффективно включить в стандартную дерматологическую практику.

Однако, согласно данным мировой литературы, не разработана схема применения микронидлинга у пациентов с витилиго, отсутствует качественный

анализ процедур, необходимых для получения высокой степени репигментации, что обуславливает актуальность настоящего исследования. Перспективным является исследование влияния микронидлинга на течение витилиго, разработка схем терапии с использованием данной методики с оценкой ее эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных.

### **Степень разработанности темы исследования**

Автором был проведен всесторонний анализ мировой и отечественной литературы на данную тему. Согласно полученным данным отмечена низкая разработанность темы в связи с недостаточным числом трудов об использовании микронидлинга при витилиго, в том числе в сочетании с фототерапией, а также с камуфлирующими агентами.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: разработка методики комплексной терапии пациентов с витилиго комбинацией микронидлинга и УФБ-терапии 311 нм с изучением ее клинической эффективности, безопасности и влияния на качество жизни.

Задачи исследования:

1. Разработать комбинированную методику микронидлинга с оценкой ее эффективности и безопасности, провести корреляционный анализ с группой монотерапии УФБ-311 нм.

2. Оценить уровень меланина в очагах витилиго с помощью мексаметрии, сравнить исследуемые показатели в группе комбинированной терапии (микронидлинг, УФБ-терапия 311 нм и такролимус) и в группе контроля (фототерапия УФБ-311 нм и такролимус), провести дерматоскопию очагов витилиго с выделением наиболее значимых дерматоскопических паттернов.

3. Оценить эффективность комбинированного метода с использованием микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и такролимуса у пациентов с витилиго в зависимости от локализации очагов поражения.

4. Модифицировать схему терапии витилиго с добавлением к лечению последовательного введения камуфлирующего пигмента.

5. Оценить влияние комбинированного метода терапии, включающего последовательное введение камуфлирующих агентов в кожу, на качество жизни пациентов.

### **Научная новизна**

1. Впервые в Российской Федерации разработана методика микронидлинга при витилиго.

2. Впервые в Российской Федерации для лечения витилиго применено сочетание узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм и микронидлинга, оценены эффективность и безопасной данной терапевтической модели.

3. Впервые определено влияние комбинации микронидлинга и УФБ-терапии 311 нм на процессы репигментации при витилиго.

4. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности микронидлинга в терапии сегментарного витилиго в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и монотерапии УФБ-311 нм.

5. Впервые применена методика последовательного введения камуфлирующих пигментов в кожу с оценкой влияния данного метода на качество жизни больных с витилиго.

6. Впервые проведен анализ цветовых характеристик кожи при помощи мексаметрии в терапии сегментарного витилиго на фоне комбинации микронидлинга и УФБ-терапии 311 нм и в сравнении с монотерапией УФБ-311 нм.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Определены показания и противопоказания для терапии витилиго дермапенон в комбинации с Такролимусом после процедуры камуфляжа.

Оценены эстетические результаты после проведения процедуры камуфлирования участков кожи с остаточной депигментацией у пациентов с витилиго. Была разработана последовательная методика использования камуфлирующих пигментов в зонах с низким процентом репигментации после проведенной терапии витилиго для достижения удовлетворительных эстетических результатов пациентов.

По данным опроса на анкету для оценки качества жизни у пациентов с витилиго, использованной для оценки влияния витилиго на различные аспекты жизнедеятельности, после проведенной терапии у пациентов Подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще документированы ответы «совсем нет» и/или «незначительно» на большинство вопросов опросника, в сравнении с показателями других групп исследования. А у больных Подгруппы Б и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и/или «очень сильно», относительно значений подгруппы А.

После проведенного лечения у пациентов подгруппы А при использовании камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи удалось достичь достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения частоты «сильного и очень сильного» влияния витилиго на социальную жизнь или занятия на досуге, занятия спортом, сексуальную жизнь и возможность учиться/работать. А так же ни один из респондентов этой подгруппы после завершения курса терапии не отметил «сильного и очень сильного» влияния витилиго на смущение или неловкость из-за состояния кожи, выбор одежды, проблемы с партнером или близкими друзьями/родственниками.

## **Методология и методы исследования**

Было проведено комплексное обследование и лечение 78 пациентов с клиническими проявлениями несегментарного витилиго. Основную группу пациентов составили 49 человек, которые получали процедуру микронидлинга в сочетании с УФБ-терапией и Такролимусом 0,1%. Больным этой группы исследования было назначено 2 курса микронидлинга по 2 месяца с перерывом 1 месяц (в общем 5 месяцев лечения). 1 курс состоял из 8 процедур микронидлинга. Далее обследованные основной группы были разделены на подгруппы: подгруппа А была представлена 16 пациентами, которые после основной схемы лечения получили последовательное введение камуфлирующих пигментов в кожу; больные подгруппы Б (n=33 человек) не получали камуфлирующую терапию. В качестве контрольной группы были отобраны 29 больных, получавших УФБ-терапию и местное применение Такролимуса 0,1%.

В работе были использованы следующие методы:

1. Клинико-anamнестические и инструментальные методы обследования (дерматоскопия, мексаметрия)
2. Анкетирование больных с определением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).
3. Методы лечения (УФБ-терапия 311 нм, микронидлинг, местное применение Такролимуса 0,1%, последовательное введение камуфлирующих пигментов).
4. Методы статистической обработки данных.

## **Личный вклад автора**

Автором диссертационной работы самостоятельно выполнены разработка ее дизайна, клинический осмотр пациентов, анализ и интерпретация полученных результатов обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Автор лично проводил все процедуры дермапена, самостоятельно оценивал качество

жизни, состояние пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Автором самостоятельно выполнены анализ и статистическая обработка данных с применением методов медицинской статистики.

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

1. Наличие витилиго ограничивает качество жизни человека (в 39,7% случаях) и оказывает большое негативное влияние – в 52,6% случаев.

2. Установлена достоверно большая частота репигментации в результате применения микронидлинга и УФБ - терапии в сочетании с ингибиторами кальциневрина, в сравнении с данными пациентов группы контроля.

3. Выявлена взаимосвязь между локализацией витилиго и выраженностью репигментации.

4. Доказана эффективность, безопасность и приверженность к лечению пациентов к разработанной камуфлирующей методике вследствие влияния на качество жизни пациентов с витилиго.

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

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

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

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

Результаты исследования были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Способы коррекции витилиго / XXXVIII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Пациент-ориентированная дерматология и косметология» (Москва, 14 мая 2021 г.)

2. Психологическое бремя витилиго / XI Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия. Эстетическая медицина и косметология. Конкурс молодых ученых (Москва, 1 декабря 2022 г.)

3. Эффективность применения микронидлинга в сочетании с узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапией в лечении очагового витилиго. Клинический случай / 71-я Всероссийская научная конференция молодых ученых и студентов с международным участием (Махачкала, 2 июня 2023 г.)

Апробация диссертационной работы была проведена на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 18 апреля 2025 года (протокол №16).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus (из них 1 обзорная статья), 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации представлены на 141 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы из 107 источников (27 – на русском и 80 – на иностранных языках). Работа иллюстрирована 45 рисунками, 31 таблицами.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРАХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ВИТИЛИГО**

Витилиго - депигментирующее заболевание кожи, характеризующееся избирательной потерей меланоцитов, что, в свою очередь, приводит к исчезновению пигмента меланина в пораженных участках кожи. [14] Характерными поражениями являются полностью бесцветные, нешелушащиеся, молочно-белые пятна с четкими краями. [67, 72]

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза витилиго, и в настоящее время оно четко классифицируется, как аутоиммунное заболевание, связанное с генетическими факторами и факторами окружающей среды, а также с метаболическим, окислительным стрессом и аномалиями отслоения клеток. [18] Витилиго не следует сбрасывать со счетов, как косметическое нарушение или незначительное заболевание, поскольку оно имеет выраженное психологическое бремя в повседневной жизни. [29]

В 2011 году международный консенсус разделил витилиго на две основные формы: несегментарное витилиго (НСВ) и сегментарное витилиго (СВ). Термин витилиго был определен для обозначения всех форм НСВ (включая акрофациальный, слизистый, генерализованный, универсальный, смешанный и редкий варианты). Отличие СВ от других типов витилиго было одним из наиболее важных решений консенсуса, прежде всего из-за его прогностических последствий. [7, 31]

### **1.1 Эпидемиологические сведения о витилиго. Этиопатогенетические аспекты обсуждаемой патологии**

Витилиго является наиболее распространенным депигментирующим заболеванием кожи, распространенность которого, по оценкам, составляет 0,5-2% как у взрослых, так и у детей во всем мире. [2, 16, 31]

Витилиго поражает этнические группы и людей всех типов кожи без предрасположенности. [87] Однако, похоже, существуют большие географические различия. Например, исследование в провинции Шэньси в Китае показало распространенность всего лишь 0,093%, тогда, как в регионах Индии этот показатель достигал 8,8%. Это высокое значение может быть связано с включением случаев с химической и токсической депигментацией. Более того, несоответствие данных о распространенности может быть связано с тем, что чаще сообщается о данных в местах, где распространена социальная и культурная стигма, или где поражения более очевидны у людей, обладающих темным цветом кожи. Как показывает обширный обзор литературы, распространенность витилиго по всему миру составляет 0,06-2,28%. [26, 31]

На СВ приходится 5-16% всех случаев витилиго; однако его заболеваемость и распространенность точно не установлены. Распространенность СВ в опубликованных отчетах колеблется от 5 до 30%. Эта изменчивость эпидемиологических данных может быть объяснена различиями в классификации заболеваний из-за отсутствия консенсуса в предыдущие годы, непоследовательных отчетов пациентов и различных групп населения. [26, 31]

Мужчины и женщины страдают в равной степени, хотя женщины и девочки чаще обращаются за консультацией, возможно, из-за большего негативного социального воздействия, чем мужчины и мальчики. [37] НСВ развивается в любом возрасте, но чаще встречается у молодых людей в возрасте от 10 до 30 лет. У 25% больных витилиго развивается в возрасте до 10 лет, почти у половины – до 20 лет и у 70-80% – до 30 лет. [37] Большинство популяций имеют смешанные возрастные группы и двойные пики. СВ имеет тенденцию возникать в более молодом возрасте, чем НСВ: до 30 лет в 87% случаев и до 10 лет в 41,3%. [26, 94]

Витилиго – многофакторное заболевание, характеризующееся потерей функциональных меланоцитов. [103] Было предложено несколько механизмов разрушения меланоцитов при витилиго, к которым относятся генетические, аутоиммунные реакции, окислительный стресс, образование медиаторов воспаления и механизмы отслоения меланоцитов, что указывает на вовлечение

как врожденных, так и адаптивных звеньев иммунитета. [22, 52] Ни одна из этих предложенных теорий сама по себе не достаточна для объяснения различных фенотипов витилиго, и общий вклад каждого из этих процессов все еще обсуждается, хотя в настоящее время существует консенсус относительно аутоиммунной природы обсуждаемой патологии. [22]

Несколько механизмов могут быть вовлечены в прогрессирующую потерю меланоцитов, и они включают либо иммунную атаку, либо клеточную дегенерацию и отслоение. «Теория конвергенции» или «интегральная теория» предполагает, что при витилиго несколько механизмов могут работать совместно, способствуя разрушению меланоцитов, что в конечном итоге приводит к одному и тому же клиническому результату. [31, 104]

Некоторые авторы предполагают, что нервная система способствует патогенезу витилиго, что называется «нейронной гипотезой». Эта гипотеза основывалась на одностороннем характере распространения СВ. [103] Однако картина распространения СВ не совсем похожа на любое другое кожное заболевание, и она редко, если вообще когда-либо, бывает дерматомной. Кроме того, нет достаточных доказательств, подтверждающих такую гипотезу. Более того, меланоцит-специфические Т-клеточные инфильтраты, идентичные НСВ, были обнаружены при СВ, что также позволяет предположить, что он также опосредуется аутоиммунитетом. [64]

Убедительные данные многочисленных исследований указывают на важность генетических факторов в развитии витилиго, хотя ясно, что эти влияния носят комплексный характер. [25, 96, 104] Эпидемиологические исследования показали, что витилиго имеет тенденцию накапливаться в семьях; однако генетический риск не является абсолютным. Около 20% пациентов с витилиго имеют по крайней мере 1 родственника первой степени родства с данным заболеванием, а относительный его риск у родственников первой степени родства увеличивается в 7-10 раз. У монозиготных близнецов коэффициент конкордантности составляет 23,0%, что подчеркивает важность дополнительных стохастических факторов или факторов окружающей среды в развитии витилиго.

[85] Крупномасштабные полногеномные ассоциативные исследования, проведенные у белых европейцев и китайцев, выявили около 50 различных генетических локусов, которые вызывают риск витилиго. [31]

Доказано, что оксидативный стресс может быть предиктором в разрушении меланоцитов. [40] Было обнаружено, что у пациентов с витилиго меланоциты восприимчивее к окислительному стрессу, а также менее склонны к культивированию *en vivo*, чем у здоровых лиц. [22, 65]

Активные формы кислорода (АФК) высвобождаются из меланоцитов в ответ на стресс. [89] Это, в свою очередь, вызывает широкомасштабные изменения антиоксидантной системы: дисбаланс повышенных маркеров окислительного стресса (супероксиддисмутазы, малонового диальдегида, АФК) и значительное истощение антиоксидантных механизмов в коже и сыворотке крови (каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, тиоредоксина, редуктазы, и ферментов репарации метионинсульфоксидредуктазы А и В). [23, 85]

Было высказано предположение, что этот дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами при витилиго является причиной повышенной чувствительности меланоцитов к внешним прооксидантным стимулам и со временем вызывает старение кожи. Генерация и накопление АФК может, в свою очередь, вызывать повреждение ДНК, окисление и фрагментацию белков, а также перекисное окисление липидов, что приводит к нарушению их клеточной функции. [89]

Как эндогенные, так и экзогенные стимулы потенциально могут генерировать АФК при витилиго. Производство меланина само по себе токсично для меланоцитов. Меланогенез – это энергозатратный процесс, осуществляемый меланоцитами, который создает прооксидантное состояние в коже. [92] Родственный тирозину белок 1 является важным белком для синтеза меланина. Окислительный стресс вызывает взаимодействие родственного тирозину белка 1 с комплексом калнексина, что, в свою очередь, приводит к снижению стабильности родственного тирозину белка 1 с последующим образованием токсичных промежуточных продуктов меланина. [31]

Дигидроптеридинредуктаза является последним ферментом в процессе переработки незаменимого кофактора 6-тетрагидробиоптерина. Окислительный стресс приводит к модификации активного центра дигидроптеридинредуктазы, что, в свою очередь, приводит к изменению синтеза и рециркуляции биоптерина. Дефектная рециркуляция 6-тетрагидробиоптерина увеличивает выработку перекиси водорода и снижает уровень каталазы, что еще больше способствует гибели клеток. [89]

Снижение адгезивности меланоцитов из-за окислительного стресса было обнаружено на границах поражений витилиго, что, возможно, объясняет феномен Кебнера. [31] Взаимодействие меланоцитов и кератиноцитов требует не специфических адгезивных структур, таких как десмосомы, а простых молекул адгезии, таких как интегрины и кадгеринины. В неповрежденной коже пациентов с витилиго снижена экспрессия е-кадгерининов и повышена экспрессия тенасцина, антиадгезивной молекулы. В коже с витилиго хроническое трение может активировать эпителиальные клетки, которые, в свою очередь, преобразуют механические силы в биохимические сигналы, вызывая внутриклеточный стресс и последующую измененную экспрессию кадгерина. [31]

Врожденный иммунитет при витилиго устраняет разрыв между окислительным стрессом и адаптивным иммунитетом при витилиго. [104] Вполне вероятно, что активация врожденных иммунных клеток происходит на ранних стадиях витилиго путем восприятия экзогенно или эндогенно индуцированных сигналов стресса, высвобождаемых меланоцитами и, возможно, кератиноцитами. Как упоминалось выше, существует связь между предрасположенностью к витилиго и генетическими изменениями в NALP1, регуляторе врожденной иммунной системы. Анализ геномной экспрессии на коже пациентов с витилиго выявил аномально повышенный врожденный иммунитет в локальном микроокружении меланоцитов в коже с витилиго, особенно естественных клеток-киллеров. [41]

Действительно, было обнаружено, что естественные клетки-киллеры проникают в клинически нормальную кожу пациентов с витилиго, что позволяет

предположить, что естественные клетки-киллеры являются ранними ответами на стресс меланоцитов. [31] Меланоциты, по-видимому, передают стресс врожденной иммунной системе посредством выделения экзосом.

Обнаружено, что меланоциты человека секретируют экзосомы в ответ на химически индуцированный стресс, содержащие характерные для меланоцитов антигены, микроРНК, белки теплового шока и другие белки. Эти экзосомы работают в качестве молекулярных паттернов, связанных с повреждением, и доставляют антигены-мишени витилиго к близлежащим дендритным клеткам, а также индуцируют их созревание в эффективные антигенпрезентирующие клетки. [17, 56] Среди этих молекулярных паттернов, связанных с повреждением, индуцируемый белок теплового шока 70 уникален, поскольку он действует как шаперон для пептидов, специфичных для исходных клеток-хозяев, которые защищают клетки от апоптоза. [31]

Было показано, что индуцибельный белок теплового шока 70 играет центральную роль в патогенезе витилиго на мышинной модели, индуцируя дендритные клетки для представления меланоцит-специфических антигенов Т-клеткам в лимфоидных тканях. Предполагается, что это ключевое звено между врожденным и адаптивным иммунитетом, ведущее к опосредованному Т-клетками аутоиммунному разрушению меланоцитов. Недавно было обнаружено, что модифицированная версия индуцируемого белка теплового шока 70, Hsp70iQ435A, репигментирует очаги витилиго у свиней Sinclair, открывая потенциально новые стратегии лечения пациентов с витилиго. [51, 56]

В патогенез витилиго вовлечены гуморальные и клеточно-опосредованные иммунные нарушения: как правило, в сыворотке крови пациентов определяются антитела к поверхностным и цитоплазматическим антигенам, стимулирующие деструкцию меланоцитов путем комплемент-опосредованного лизиса и антителозависимой клеточной цитотоксичности. [23, 31, 51] Также за разрушение меланоцитов ответственны цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-клетки, инфильтрация которыми обнаруживается при гистологии биоптата очага витилиго. Также данные цитотоксические Т-лимфоциты в большом количестве обнаруживаются в

сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровым контролем, что коррелирует с активностью витилиго. [23, 30]

Большое количество CD8<sup>+</sup> Т-клеток обнаруживается в коже вокруг поражений, и эти клетки проявляют антимеланоцитарную цитотоксическую реактивность. Инфильтрирующие Т-клетки, выделенные из биоптатов краевых очагов поражения, демонстрируют обогащение клетками, распознающими антигены меланоцитов. Когда эти клетки были выделены и повторно введены в нормальную пигментированную аутологичную кожу, они индуцировали апоптоз меланоцитов. [30] Напротив, Т-лимфоциты краевых очагов поражения с обедненными CD8<sup>+</sup> Т-клетками были неспособны индуцировать цитотоксичность и апоптоз меланоцитов, тогда как популяции, очищенные от CD8, были даже более эффективны. CD8<sup>+</sup> Т-клетки также экспрессируют антиген кожных лимфоцитов маркера самонаведения кожи.

Было обнаружено, что разрушение меланоцитов связано с заметным присутствием антиген-позитивных Т-клеток кожных лимфоцитов в области поражения, большинство из которых экспрессирует перфорин и гранзим-В. К настоящему времени некоторые антигенные белки, полученные из нормальных или подвергнутых стрессу меланоцитов, участвующих в синтезе меланина, были идентифицированы при витилиго и включают gp100, Melan-A/MART-1, тирозиназу и родственные тирозиназе белки 1 и 2. [31]

Многие цитокины связываются с цитокиновыми рецепторами типа I и типа II, используют янус-киназу (JAK) и путь STAT для достижения своего эффекта. Внеклеточное связывание цитокинов активирует их рецепторы, индуцируя присоединение JAK и самоактивацию путем аутофосфорилирования. Активированные JAK связывают STAT, которые подвергаются JAK-опосредованному фосфорилированию, что приводит к димеризации STAT, транслокации в ядро, связыванию ДНК и регуляции экспрессии генов. При витилиго рецепторный комплекс, связанный с интерфероном (ИНФ)- $\gamma$ , рекрутирует киназы JAK1 и JAK2, что приводит к фосфорилированию и ядерной транслокации STAT, что, в свою очередь, транскрипционно активирует

нижележащие ИНФ- $\gamma$ -индуцируемые гены. Пораженная кожа пациентов с витилиго показала гораздо более интенсивную и диффузную экспрессию JAK1 по сравнению со здоровой тканью. Кроме того, высокая экспрессия JAK1 была связана с короткой продолжительностью заболевания и более низким процентом выживших меланоцитов. [48, 56] Представленные результаты подтверждают исследование методов лечения, которые нарушают путь, нацеленный на ИНФ- $\gamma$ , рецептор ИНФ- $\gamma$ , нижестоящие сигнальные белки JAK1, JAK2 и STAT1, а также хемокин CXCL10 и его рецептор CXCR3. [54]

Регуляторные Т-клетки (Treg) имеют решающее значение для развития самопереносимости. [31] Было обнаружено, что Tregs менее распространены в коже с витилиго, а их функциональная активность снижена. Малочисленность Treg в коже при витилиго, вероятно, имеет решающее значение для постоянной антимеланоцитарной реактивности при этом прогрессирующем и хроническом заболевании. Действительно, Tregs демонстрируют более низкую экспрессию трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  у пациентов с активным витилиго. Количество Treg, экспрессирующих FoxP3, фактор транскрипции, подавляющий активацию Т-клеток, значительно снижается в поврежденной коже. Кроме того, было обнаружено, что экспрессия рецептора самонаведения CCL22 значительно снижена в коже с витилиго, и, наоборот, экспрессия CCL22 может способствовать самонаведению кожи Treg для подавления депигментации. Функциональные тканевые резидентные Т-клетки памяти CD8 были обнаружены как при стабильном, так и при активном витилиго, что позволяет предположить, что те, которые остаются при стабильном заболевании, могут быть причиной реактивации заболевания. [101] На рисунке 1 обобщены основные механизмы патогенеза витилиго.

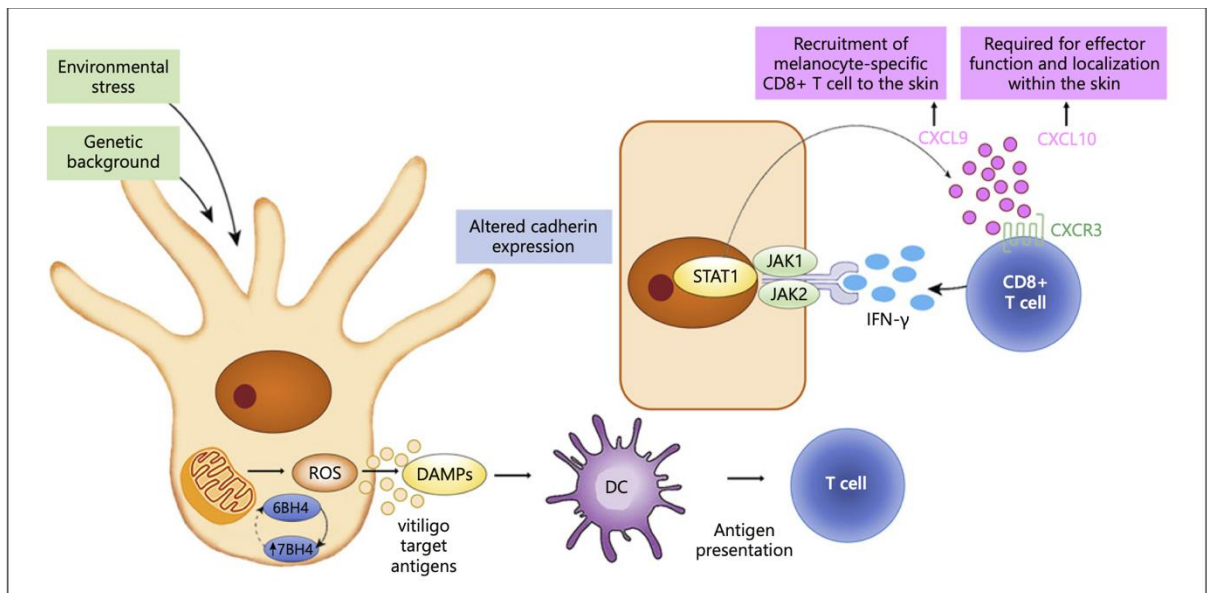


Рисунок 1 - Патогенез витилиго

При витилиго меланоциты пациентов с витилиго имеют пониженную адгезивность и более восприимчивы к окислительному стрессу. Дополнительный экологический стресс при наличии восприимчивого генетического фона вызывает обширные изменения антиоксидантной системы. Митохондрии, по-видимому, являются ключевыми индукторами АФК, и у пациентов с витилиго функциональность митохондрий изменена. Окислительный стресс нарушает функцию мембранных липидов и клеточных белков. Синтез и рециркуляция биоптерина также изменяются, что приводит к дальнейшему окислительному стрессу и повреждению клеток. Сверхвыработка активных форм кислорода стимулирует меланоциты на выработку экзосом, доставляющих антигены-мишени к близлежащим дендритным клеткам и индуцируют их созревание в эффективные антигенпрезентирующие клетки. [17] За этим следует цитокин- и хемокин-зависимая активация Т-хелперов-17 и дисфункция Т-регуляторных клеток. CD8<sup>+</sup> Т-клетки из поражений витилиго продуцируют несколько цитокинов, таких как ИНФ-γ. Связывание ИНФ-γ с его рецептором активирует путь JAK-STAT и приводит к секреции CXCL9 и CXCL10 в коже. посредством родственного рецептора CXCR3, CXCL9 способствует массовому привлечению меланоцит-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток в кожу, тогда как CXCL10

способствует их локализации в эпидермисе и их эффекторной функции, что усиливает воспаление посредством петли положительной обратной связи. 6BH4 – 6-тетрагидробиоптерин; 7BH4 – 7-тетрагидробиоптерин; CXCL9 – хемокиновый лиганд CXС 9; CXCL10 – хемокиновый лиганд CXС 10; CXCR3 – хемокиновый рецептор типа 3; DAMP – молекулярный паттерн, связанный с повреждением; DC – дендритная клетка; ИФН- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$ ; JAK – янус-киназа; ROS – активные формы кислорода; STAT1 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1. [31]

## 1.2 Классификация и методы диагностики витилиго

В настоящий момент выделяют две основные формы витилиго: сегментарное (СВ) и несегментарное (НСВ) витилиго. В 2011 г. международный консенсус классифицировал СВ отдельно от всех других форм витилиго, а термин витилиго был определен для обозначения всех форм НСВ. [1] «Смешанное витилиго», при котором у одного пациента сосуществуют СВ и НСВ, классифицируется как подгруппа НСВ (Таблица 1).

НСВ включает акрофациальный, слизистый, генерализованный, универсальный, смешанный и редкий варианты. Генерализованное и акрофациальное витилиго являются наиболее распространенными подтипами. [30]

Таблица 1 - Международная классификация витилиго

Тип витилиго	Подтипы
Несегментарное	Фокальный Генерализованный Акрофациальный Универсальный Витилиго слизистых оболочек
	Редкие варианты витилиго (точечная лейкодерма, гипохромное витилиго, фолликулярное витилиго)

Продолжение Таблицы 1

Сегментарное	Фокальный Односегментный Би – или многосегментный
Смешанный (НСВ + СВ)	Сочетанное возникновение СВ и НСВ В зависимости от тяжести СВ
Неклассифицированный	Очаговый в начале, многоочаговый асимметричный несегментарный, слизистые (один участок)

Генерализованное витилиго характеризуется двусторонними, часто симметричными, депигментированными пятнами или пятнами, случайно расположенными по всей поверхности тела. Часто затрагиваются области, которые склонны испытывать механическую травму и/или давление. Дебют данной формы происходит в детстве или в раннем взрослом возрасте. [22]

Акрофациальное витилиго характеризуется депигментированными пятнами, ограниченными дистальными отделами конечностей и/или лицом. Данный подтип может прогрессировать на другие участки тела, трансформируясь в генерализованный или универсальный подтип.

Витилиго слизистых оболочек обычно поражает слизистые оболочки полости рта и/или половых органов. Это может произойти в контексте генерализованного витилиго или, как изолированное состояние. Изолированное витилиго слизистых оболочек, которое остается таковым по крайней мере через 2 года наблюдения, определяется, как неклассифицированное.

Универсальное витилиго относится к полной или почти полной депигментации кожи (80-90% поверхности тела). Обычно ему предшествует генерализованное витилиго, которое постепенно прогрессирует до полной или почти полной депигментации кожи и волос. [31]

Очаговое витилиго относится к небольшому, изолированному, депигментированному поражению без четкой картины распределения, которое не эволюционировало в течение 1-2 лет. Он может развиваться как при СВ, так и при НСВ.

Смешанное витилиго - сочетание СВ и НСВ. При этом подтипе витилиго отсутствуют участки депигментации в сегментарном распределении при рождении и на первом году жизни и при исследовании с помощью лампы Вуда, за исключением депигментного невуса; СВ с последующим развитием НСВ с задержкой не менее 6 месяцев; СВ, поражающее не менее 20% дерматомного сегмента или имеющее определенное линейное распределение по Блашко; разница в ответе на узкополосный ультрафиолет В (УФВ) между СВ (плохой ответ) и НСВ (хороший ответ). Также у пациентов с СВ лейкотрихии и галоневусы могут быть предикторами развития меланомы. [23, 100]

Сочетание СВ и НСВ у одного и того же пациента рассматривается, как наложение сегментарного проявления генерализованного полигенного расстройства, при котором сегментарное поражение предшествует генерализации заболевания и более резистентно к терапии.

Некоторые клинические проявления витилиго трудно разделить на две классические формы НСВ или СВ. [8] «Точечное витилиго» относится к резко очерченным депигментированным точечным пятнам размером от 1 до 1,5 мм, поражающие любую область тела. Если эти поражения не сосуществуют с классическими пятнами витилиго, их следует называть «точечной лейкодермой». [34] При гипохромном или малом витилиго отмечаются гипопигментированные пятна с себорейным расположением в области лица и шеи в совокупности с гипопигментированными пятнами на туловище и волосистой части головы. При фолликулярном витилиго отмечаются лейкотрихии в области брюшной полости. [22]

СВ относится к депигментированным пятнам, распределенным по сегментам. Депигментированные пятна обычно ограничиваются одним дерматомом с частичным или полным поражением. При моносегментарном витилиго одно или несколько белых депигментированных пятен располагаются на одной стороне тела. Это наиболее распространенная форма СВ; однако возможны и другие варианты, при которых депигментированное пятно перекрывает

несколько ипси- или контралатеральных дерматомов или возникает на больших участках, очерченных линиями Блашко. [31]

Голова поражается более чем в 50% случаев (наиболее часто в области дерматома тройничного нерва). Следующими распространенными локализациями в порядке убывания частоты являются туловище, конечности, и шея. [70] Как правило, при СВ депигментация распространяется внутри сегмента в течение 6-24 месяцев и чаще всего остается стабильным. Однако редко СВ может снова прогрессировать после нескольких лет затишья, и, если это происходит, обычно распространяется на тот же дерматом. Однако в очень редких случаях поражения могут стать генерализованными и стать частью смешанного витилиго. [31]

Диагноз витилиго, как правило, не вызывает затруднений и ставится клинически на основании обнаружения приобретенных, бесцветных, не шелушащихся, молочно-белых пятен с четкими краями и расположением на различных участках кожного покрова. [47]

Диагноз витилиго обычно не требует подтверждающих лабораторных тестов. Биопсия кожи или другие тесты не нужны, за исключением исключения других заболеваний. [65] Гистологически в области очага поражения выявляется полная потеря пигмента меланина в эпидермисе и отсутствие меланоцитов. Отдельные лимфоциты могут быть отмечены на границе поражения. [65]

Патологическое разрушение меланоцитов является основным триггером возникновения и развития витилиго, как показано на рисунке 2, и как предотвратить и даже обратить вспять этот процесс остаётся в центре внимания фундаментальных исследований витилиго. [36, 94]

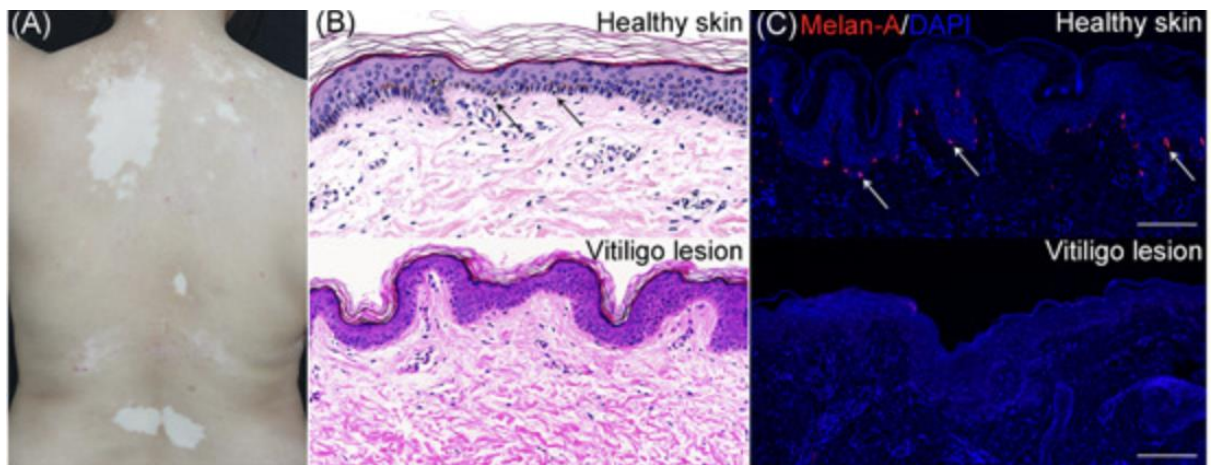


Рисунок 2 - Клинико-патологические проявления витилиго

На рисунке 2 представлены изображения нормальных меланоцитов в базальном слое здоровых людей и отсутствие меланоцитов в коже с витилиго. Срезы, окрашенные гематоксилином и эозином ( $\times 400$ , черные стрелки на вставке: меланоциты). На рисунке 2 продемонстрированы здоровая кожа с нормальным количеством меланоцитов, в отличие от пораженной витилиго кожи, лишенной меланоцитов из-за разрушения меланоцитов, выявляемой с помощью иммунофлуоресценции. Меланоциты в эпидермисе окрашивались антителами к Мелан-А (красный). Ядра были контрастно окрашены 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (синий) (масштабная линейка = 100 мкм) (белые стрелки на вставке: меланоциты).

Диагноз витилиго может облегчить использование лампы Вуда, ручного устройства для ультрафиолетового (УФ) облучения, излучающего УФА, что помогает выявить очаговую потерю меланоцитов и обнаружить области депигментации, которые могут быть невидимы невооруженным глазом, особенно на бледной коже. [43] В лучах Вуда очаги витилиго излучают яркую белую-голубую флуоресценцию и выглядят четко очерченными.

В клинической практике дерматолога с целью диагностики витилиго в качестве неинвазивного метода можно использовать дерматоскопию, в том числе для дифференциации от других нарушений пигментации. [6, 43] Разные стадии заболевания, нестабильная, стабильная и стабильная с репигментацией показывают разную клиническую картину при оценке очага с помощью

дерматоскопии (Рисунок 3). При нестабильном (прогрессирующем) витилиго при дерматоскопии клиницист может увидеть следующие наиболее распространенные дерматоскопические паттерны:

- Перифолликулярная пигментация - гипохромные пятна в отверстиях волосяного фолликула, которые представляют собой однородный пигмент с оттенком, как у нормальной кожи;

- Измененная пигментная сеть – дерматоскопически депигментированный рисунок в виде сети с промежуточной пигментацией;

- Трихромия – выявляются 3 различных оттенка при дерматоскопии;

- «Звездопад» - расширенные или периферические беловатые линейные выступы в различных направлениях;

- «Хвост кометы» - однонаправленное линейное расширение или проекция на область, смежную с первоначальным очагом витилиго;

- Феномен микро-Кебнера - наличие изоморфных депигментированных линейных растяжек, распределенных по линии травмы или вокруг основного очага витилиго;

- Сателлиты - небольшие белые пятна без структуры диаметром менее 1 мм, располагающиеся периочагово, которые клинически выглядят нормально;

- Лейкотрихия – обесцвечивание волос в зоне депигментации.

При стабильном течении заболевания, а также при репигментации очага дерматоскопически могут выявляться следующие структуры:

- Перифолликулярная депигментация – отсутствие пигмента в альвеолярном отверстии;

- Периочаговая/краевая гиперпигментация – более темная пигментация вокруг ахромных очагов;

- Внутри/периочаговая эритема - покраснение депигментированной кожи или по ее краям;

- Телеангиэктазии - ярко-красные расширенные капилляры диаметром от 1 до 4 мм, напоминающие сосудистые звездочки;

- Атрофия - ахроматическое пятно, представляющее собой уменьшение одного или нескольких слоев кожи и ее придатков, вызывающее истончение кожи, складчатость и сопровождающееся телеангиэктазиями;

- Перифолликулярная пигментация – пигментация в области сально-волосяного фолликула имеет однородный пигментный фон, но темнее, чем у нормальной кожи.

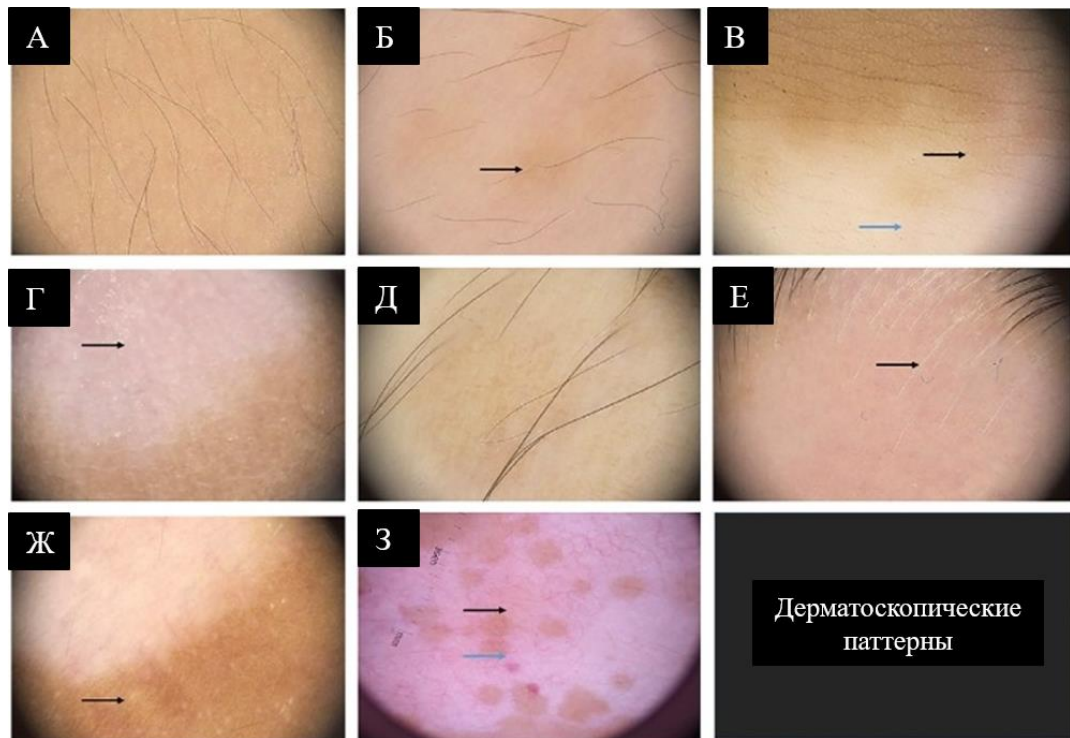


Рисунок 3 - Репрезентативные дерматоскопические изображения очагов витилиго (20х). (А) Нормальная кожа с сетчатым пигментным рисунком. (Б) Перифолликулярная пигментация (черная стрелка). (В) Трихромный рисунок, черная стрелка: промежуточная пигментация более тусклого желтовато-коричневого цвета, синяя стрелка: депигментированная центральная область. (Г) Отсутствие сети (черная стрелка). (Д) Уменьшенная сеть. (Е) Лейкотрихии (черная стрелка). (Ж) Сателлиты (черная стрелка). (З) Эритема с телеангиэктазиями (черная стрелка), сопровождаемая островками репигментации (синяя стрелка)

Дерматоскопия может быть полезна для оценки активности заболевания при витилиго: прогрессирующие поражения демонстрируют перифолликулярную пигментацию, тогда как стабильные поражения демонстрируют перифолликулярную депигментацию. [43] Периочаговая гиперпигментация,

внутри- или периочаговая эритема, телеангиэктазии обнаруживаются исключительно у пациентов, ответивших на терапию. [42]

Среди неинвазивных методов диагностики витилиго также можно выделить мексаметрию, которая успешно может использоваться и для оценки эффективности от проводимой терапии. Мексаметр — это неинвазивное устройство, используемое для измерения концентрации меланина и гемоглобина в коже. Измерение производится с использованием явления поглощения света. Специальный датчик излучает три различных длины волн, а рецептор измеряет свет, отраженный от кожи. Поскольку количество излучаемого света определяется точно, можно рассчитать количество света, поглощаемого кожей. Мексаметрия позволяет оценивать изменения до и после лечения, а чтобы уменьшить влияние внешних факторов на результаты измерений, пациентам дается рекомендация не пользоваться никакими косметическими и лечебными средствами в течение 6 часов перед процедурой. [62]

### **1.3 Тактика лечения витилиго**

Лечение витилиго до сих пор остается одной из самых сложных дерматологических проблем. [24, 60, 66] Важным шагом в лечении витилиго является признание того, что это не просто косметическое заболевание, и что существуют безопасные и эффективные методы лечения. [75] Эти методы включают фототерапию, местные и системные иммунодепрессанты и хирургические методы, которые в совокупности могут помочь остановить прогрессирование заболевания, стабилизировать депигментированные поражения и стимулировать репигментацию. [31, 73, 102]

Выбор терапевтической стратегии зависит от нескольких факторов, включая: подтип заболевания, степень распространения и активности заболевания, а также возраст пациента, фототип, влияние на качество жизни и мотивацию больного к лечению. [11, 63] Витилиго в области лица, шеи, туловища и средних частей конечностей легче поддаются лечению, в то время как губы и

дистальные отделы конечностей являются более рефрактерными к терапии участками. Для определения эффекта от проводимого лечения зачастую требуется 2-3 месяца, а целью является репигментация, которая вначале появляется перифолликулярно или по периферии очагов. [23, 31]

В 2008 году Британской ассоциацией дерматологов были унифицированы клинические рекомендации по диагностике и терапии витилиго, созданные на базе первого Кокрановского обзора и консенсуса экспертов по витилиго, принимающих во внимание выбор пациента и клинический опыт. [23] Кокрановские обзоры 2010 и 2015 годов подчеркивали отсутствие единых подходов к лечению витилиго и неспособность существующих вариантов терапии ограничить прогрессирование болезни на длительный срок. Однако в большинстве рандомизированных контролируемых испытаний, включенных в обзор, участвовало менее 50 человек. Специалисты пришли к выводу, что из-за неоднородности дизайна испытаний и небольшого числа участников невозможно дать твердые клинические рекомендации. [31]

Подкомитет по витилиго Европейского дерматологического форума опубликовал рекомендации по ведению и лечению витилиго, основанные на наилучших доступных доказательствах в сочетании с мнением экспертов. Лечение классифицировали от вариантов первой до четвертой линии. Лечение первой линии включает наружные кортикостероиды и топические ингибиторы кальциневрина [14]. Лечение второй линии состоит из фототерапии (узкополосного ультрафиолета В (УФБ-терапия с длиной волны 311 нм (УФБ-терапия 311 нм)) и системного лечения стероидами. [74] Лечение третьей линии состоит из хирургических методов (трансплантация меланоцитов), четвертая линия подразумевает депигментирующую методику. [30] Терапия на основе УФ-излучения является наиболее распространенным методом лечения витилиго и, в сочетании с дополнительными методами лечения, связана с достижением более положительных результатов. [11]

При НСВ у пациентов может наблюдаться быстрое прогрессирование заболевания с депигментированными пятнами, распространяющимися в течение

нескольких недель или месяцев. Как правило, в данном случае назначаются системные кортикостероиды в виде мини-пульс терапии (по методике 2 раза в неделю). [84]

Имеются ограниченные данные об использовании других системных иммунодепрессантов, кроме кортикостероидов, при лечении витилиго. [10, 93] Рандомизированное сравнительное исследование, проведенное Parambath N. и др., 2019 на 52 пациентах с витилиго, показало, что метотрексат столь же эффективен, как и пероральная минипульс-терапия с бетаметазоном или дексаметазоном, в контроле активности заболевания, предполагая, что метотрексат можно использовать у пациентов с активным витилиго при одновременном применении кортикостероидов. Было показано, что пероральный прием циклофосфида два раза в день (50 мг) вызывает репигментацию у 55,8% пациентов, включая трудно поддающиеся лечению области такие, как дистальные отделы конечностей; однако сообщалось о значительных побочных эффектах. [93]

Топические кортикостероиды (ТКС) используются с 1950-х годов из-за их противовоспалительного и иммуномодулирующего действия. Нет исследований, оценивающих оптимальную продолжительность лечения ТКС. Одни авторы предлагают его ежедневное применение в течение 2-3 месяцев, другие рекомендуют прерывистую схему (однократное ежедневное применение в течение 15 дней в месяц в течение 6 мес). При ограниченных формах витилиго также могут быть рекомендованы топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), которые в настоящее время широко используются в качестве препаратов первой линии. ТИК обычно применяются два раза в день. [27]

Chang HС. et al. (2020) оценили эффективность ТИК по сравнению с ТКС при лечении витилиго. 13 исследований были включены в качественный анализ, а данные 11 исследований с участием 509 пациентов с витилиго подходили для метаанализа. ТКИ не уступали ТКС в достижении не менее 50% или не менее 75% репигментации, особенно у детей. [35]

Еще один недавний метаанализ 46 исследований, включающих 1499 пациентов, показал, что монотерапия ТИК, по-видимому, оказывает значительное

терапевтическое воздействие на витилиго и дает, как минимум легкий ответ у 55,0% пациентов, как минимум умеренный ответ у 38,5% и выраженный ответ у 55,0% пациентов. 18,1% после средней продолжительности лечения 3 месяца. [78] Ответы на лечение ТИК в сочетании с фототерапией были выше, чем у монотерапии ТИК и только фототерапии, что подтверждает синергетический эффект этой комбинированной терапии. Монотерапия ТИК может быть полезна для лечения поражений лица и шеи, особенно у детей, когда фототерапия недоступна. [10]

Другой метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований с участием 240 пациентов показал, что добавление ТИК к УФБ-311 нм не дает значительно лучших результатов по сравнению с монотерапией УФБ-311 нм для лечения витилиго; за исключением лица и шеи, где добавление данного препарата к УФБ-311 нм может улучшить результаты лечения. [42] Как и в случае фототерапия УФБ-311 нм, ТИК могут работать синергетически с таргетной фототерапией. [31]

Рабочая группа по витилиго недавно опубликовала унифицированный набор рекомендаций по лечению витилиго фототерапией УФБ-311 нм, основанный на практике назначений экспертов по фототерапии со всего мира. [89] К ним относятся протокол дозирования (начальная доза 200 мДж/см<sup>2</sup> независимо от конститутивного типа кожи, затем увеличение на 10-20% за курс лечения), частота введения (оптимально 3 раза в неделю), максимально допустимые дозы (1500 мДж/см<sup>2</sup> для лица, 3000 мДж/см<sup>2</sup> для тела), курс и наблюдение. Они сообщили, что минимальное количество доз, необходимое для определения отсутствия ответа, составляло 48 облучений, и что из-за существования медленно реагирующих пациентов может потребоваться  $\geq 72$  облучений для определения отсутствия ответа на фототерапию. [90]

Благодаря хорошему профилю безопасности как для детей, так и для взрослых, а также отсутствию системной токсичности, фототерапия УФБ-311 нм стала предпочтительной начальной методикой лечения пациентов с витилиго, у которых поражено более 10% площади поверхности тела. [73]

В метаанализе Вае JM. и др. (2017) 35 рандомизированных и нерандомизированных исследований, включающих 1428 пациентов, было проведено сравнение показателей репигментации на фоне УФБ-311 нм и ПУВА-терапии в зависимости от продолжительности лечения. После фототерапии УФБ-311 нм репигментация  $\geq 75\%$  была достигнута у 19,0% пациентов через 6 месяцев лечения и у 36,0% – через 12 мес., когда при ПУВА-терапии данные показатели составляли 9,0% и 14,0%, соответственно. [74]

Целенаправленная фототерапия с использованием монохроматических эксимерных ламп или лазеров с длиной волны 308 нм полезна для лечения локализованного витилиго. [9, 12, 60] Эти устройства доставляют свет высокой интенсивности только в пораженные участки, избегая воздействия на здоровую кожу и снижая суммарную кумулятивную дозу ультрафиолета. Систематический обзор 6 рандомизированных исследований (411 пациентов с 764 поражениями) показал, что эксимерные лампы и эксимерные лазеры одинаково эффективны, как и фототерапия УФБ-311 нм, в индукции  $\geq 50\%$  и  $\geq 75\%$  репигментации. [60]

Хирургические методы могут быть предложены в качестве терапевтического варианта пациентам с СВ и НСВ со стабильным течением процесса после как минимум года документально подтвержденного отсутствия ответа на медицинские вмешательства и отсутствия феномена Кебнера. Тест мини-трансплантата для оценки стабильности, распространения пигмента на реципиентном участке и отсутствия кебнеризации на донорском участке через 2-3 месяца также может помочь в отборе пациентов. Целью трансплантации является перенос на витилигинозную кожу резервуара здоровых меланоцитов для пролиферации и миграции в области депигментации. Хирургические методы, упомянутые в европейских руководствах, включают тканевые трансплантаты (полнослойные пункционные, расщепленные и аспирационные блистерные трансплантаты) и клеточные трансплантаты (культуры аутологичных меланоцитов и некультивированные эпидермальные клеточные трансплантаты). Другие методы включают культивирование эпидермальных суспензий и трансплантацию волосяных фолликулов. В тканевых трансплантатах

используется необработанный пигментированный эпидермис и дерма, которые пересеживаются на депигментированные участки; они идеально подходят для лечения небольших участков. Напротив, клеточные трансплантаты предполагают более сложную обработку трансплантатов перед операцией. [31, 64]

Среди методов лечения витилиго также выделяют введение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), которая представляет собой аутологичный препарат тромбоцитов в концентрированной плазме, содержащей различные факторы роста. [93] Доказано, что эти факторы роста способствуют стимуляции меланоцитов, что подтверждается повышением уровня меланина в очагах заболевания, нормализацией баланса цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста. [19]

Также интересно, что комбинированные методики, включающие применение фракционного CO<sub>2</sub>-лазера и инъекцией ОТП, показывают наибольший терапевтический эффект. [28, 61, 81] Однако следует отметить, что повторные инъекции через короткие промежутки времени являются болезненной процедурой и могут вызвать феномен Кебнера. [98]

Учитывая роль окислительного стресса в патогенезе витилиго, для его лечения использовали несколько продуктов с антиоксидантными ферментами (например, супероксиддисмутаза, каталаза). Хотя обоснование использования местных антиоксидантов при витилиго является убедительным, исследования показали противоречивые результаты, вероятно, из-за сложности доставки активных антиоксидантов непосредственно в кожу. [5] В некоторых исследованиях изучалось использование местных антиоксидантов в качестве монотерапии; однако в большинстве случаев местные антиоксиданты использовались в сочетании с фототерапией. [31, 53]

Несколько групп исследователей предложили микронидлинг в качестве альтернативы традиционному лечению нарушений пигментации, поражающих более темные типы кожи, включая меланодермию, витилиго и периорбитальную гиперпигментацию. [50, 67, 79]

#### 1.4 Терапевтическое значение микронидлинга в лечении витилиго

Микронидлинг (МН), также известный как индукционная терапия коллагеном, представляет собой процесс, включающий повторяющиеся проколы кожи стерилизованными микроиглами. [79] Его первоначальную концепцию можно проследить до 1995 года, когда была разработана концепция «субцизии» или использования игл для подкожных инъекций для индукции заживления ран во вдавленных кожных рубцах. В 2006 году доктор Десмонд Фернандес разработал первый аппарат МН, которым стал современный Dermaroller® (Dermaroller Deutschland GmbH, Вольфенбюттель, Германия).

МН представляет собой относительно недорогой и минимально инвазивный инструмент для лечения множества косметических и дерматологических заболеваний. В основе МН лежит физическая травма. Было высказано предположение, что травма, вызванная проникновением иглы в кожу, вызывает регенерацию дермы. Иглы проникают в роговой слой и создают небольшие отверстия, известные как микроканалы, с минимальным повреждением эпидермиса. Это последовательно приводит к выработке факторов роста, которые стимулируют выработку коллагена и эластина в сосочковом слое дермы. [14] Естественный каскад заживления ран индуцируется по мере того, как тромбоциты и нейтрофилы привлекаются для высвобождения различных факторов, включая трансформирующие факторы роста- $\alpha$  и - $\beta$  и тромбоцитарный фактор роста, белок, активирующий соединительную ткань и фактор роста фибробластов, что в конечном итоге приводит к усилению секреции коллагена фибробластами, а также к стимулированию миграции меланоцитов в непигментированные участки кожи. [14, 79] Кроме того, микронидлинг демонстрирует способность модулировать иммунные нарушения, связанные с витилиго. [76] (Рисунок 4) Микронидлинг активно можно применять в клинической практике как метод трансдермальной доставки лекарств. Микроиглы увеличивают диффузионную способность препаратов к роговому слою, достигая дермо-эпидермального соединения кожи. Эффективность микронидлинга, может быть объяснена

большим количеством сеансов применения микроидлинга с более длинной иглой (например, Dermaroller® по сравнению с Dermapen®), что должно вызывать больший воспалительный инфильтрат и высвобождение пропигментных цитокинов.

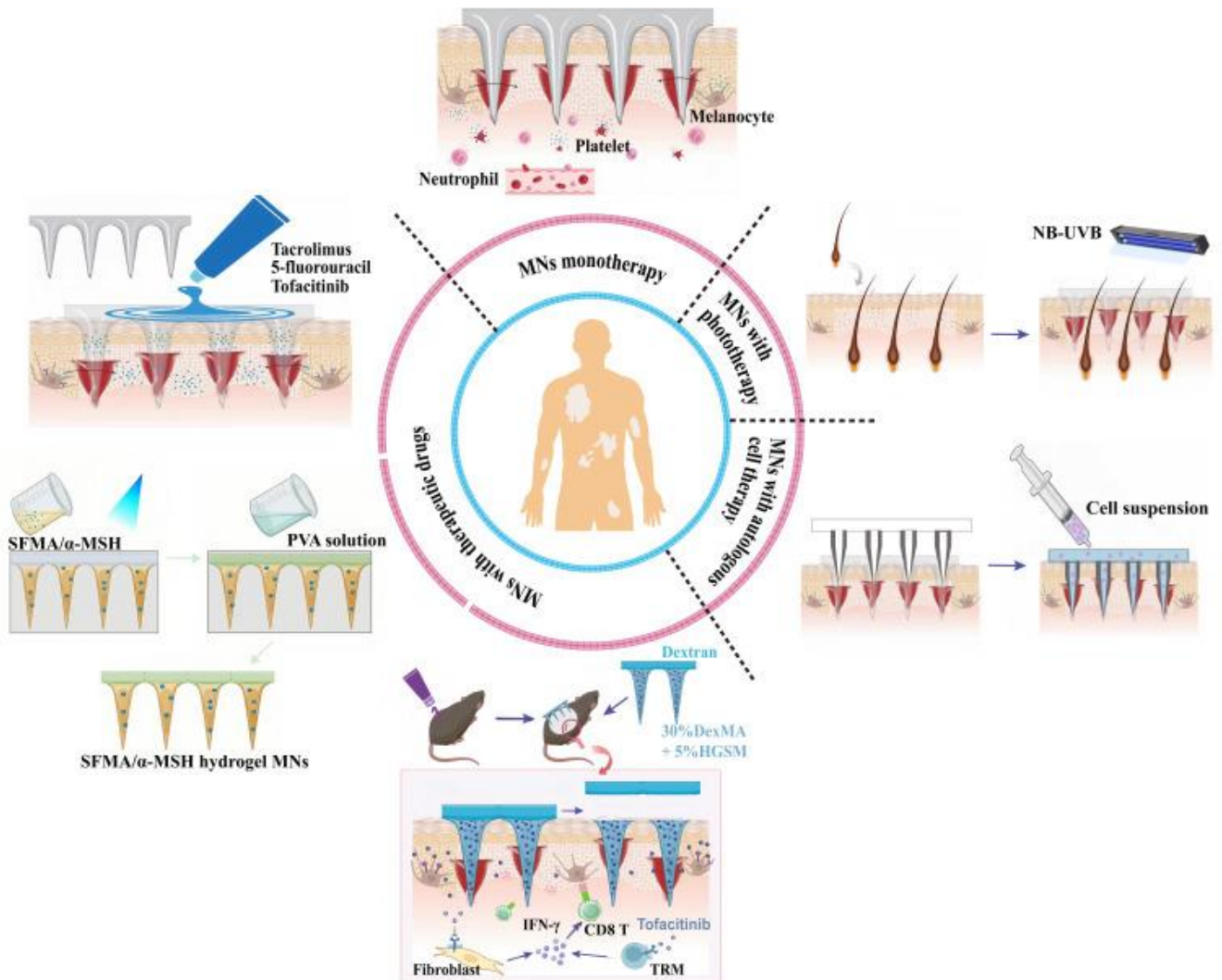


Рисунок 4 - Стратегии лечения витилиго на основе микроидлинга

Исследования показали, что микроидлинг является безопасным и эффективным методом лечения различных дерматологических заболеваний. [68, 79] Микроиглы сами по себе могут выступать в качестве монотерапии витилиго, а также увеличивают трансдермальную доставку лекарств для местного лечения и, таким образом, улучшают скорость репигментации, что позволяет использовать микроидлинг в комбинации с различными методами терапии. Stanimirovic и др. исследовали репигментацию у пациентов со стабильным двусторонним

симметричным витилиго, сравнивая лечение узкополосным ультрафиолетом с длиной волны 311 нм и топическим 0,005% раствором латанопроста с Dermaroller и без него. У 17 пациентов в каждой группе наблюдалась репигментация (37,8% обработанных участков), и только 8,8% репигментированных участков имели более 50% репигментации. Однако статистически значимой разницы в репигментации между группами не было. [38]

### **1.5 Камуфляж витилиго**

Исследования свидетельствуют о целесообразности использования методов медицинского камуфляжа для пациентов с витилиго, устойчивым к терапии. [4] Процедура микропигментации представляет собой внедрение в поверхностный слой дермы нетоксичных, не вызывающих аллергии частиц пигмента диаметром приблизительно 6 мкм. Это подтверждает гипотезу о том, что пигменты, находящиеся в роговом слое и эпидермисе, подвергаются трансэпидермальной элиминации, в то время как пигменты в сосочковой дерме остаются неизменными, в чем самое главное отличие от обычного татуажа.

Последние исследования показали, что макрофаги устраняли такой пигмент путем проникновения дренажа через регионарные лимфатические узлы в течение одного или двух лет после процедуры микропигментации. Согласно описанию Singh AK и др. (2010), эффективная микропигментация была проведена у 15 пациентов с локализованным витилиго на губах, в то время как Halder RM и др. (1989) описали удовлетворительную микропигментацию в клинических случаях витилиго в области подмышечных впадин, на пальцах рук и на губах. [69, 82]

Использование техники растушевки в процессе микропигментации в случаях витилиго позволяет достичь более плавного перехода между обрабатываемыми участками кожи, страдающей от витилиго, и здоровой нормальной кожей. Поскольку четкий контраст между окрашенной кожей и здоровой кожей может выглядеть весьма заметно, данное решение предоставляет

возможность применения методики микропигментации для маскировки различных размеров участков на большинстве зон тела, пораженных витилиго.

При лечении обширного очага витилиго на кисти, включая поражение пальцев, исследователи, такие как Hyun Jeong Ju и др. (2020) применили данную технологию. [70] Специалисты решили начать имплантацию более темного оттенка пигмента в проксимальной части кисти, затем постепенно переходя к более светлым оттенкам красителя в середине кисти. При этом пальцы были оставлены без обработки, что помогло избежать дополнительной травматизации кожи на пальцах. Применение данной технологии окрашивания кожи способствует улучшению качества жизни пациентов и повышению приверженности к данному методу лечения за счет плавного перехода цвета кожи в зоне депигментации. Повышенный уровень удовлетворенности может указывать на непосредственные положительные результаты микропигментации.

Высокий уровень удовлетворения пациентов может быть обусловлен как простотой данного метода, так и продолжительным эффектом по сравнению с другими камуфлирующими средствами для наружного применения. [32, 33] Пациенты с витилиго часто испытывают беспокойство из-за белых участков кожи, что также может повлиять на уровень удовлетворения выбранным методом лечения. Микропигментация представляет собой многообещающую альтернативу для лечения резистентного витилиго. Преимущества этого метода включают быстрое окрашивание кожи и долгосрочные результаты, по сравнению с использованием косметических средств для камуфляжа. Важным также является индивидуальный подбор пигмента под тон кожи пациента. Это подтверждает тот факт, что процедура микропигментации может быть последним вариантом лечения витилиго в случае, когда традиционные медицинские и хирургические методы не приносят желаемых результатов. [13]

## 1.6 Психосоциальные аспекты витилиго

Психосоциальный эффект витилиго важен и хорошо известен. [15, 39] Кожа играет важную роль в нашем взаимодействии с миром, и видимые кожные заболевания могут ограничивать здоровое психосоциальное развитие из-за стигматизации, создаваемой этими расстройствами. Исторически сложилось так, что кожные заболевания и люди, которых они поражают, подвергались стигматизации. [107]

Существует значительное количество литературы, свидетельствующей о витилиго с древних времен и в различных культурных и религиозных условиях. Гиппократ (460-355 до н. э.) не различал витилиго и проказу. К сожалению, эта путаница с проказой сохраняется во многих сообществах мира до сегодняшнего дня, где люди с витилиго страдают от социальной стигматизации так же, как и люди, страдающие проказой. В старой буддийской литературе (624–544 гг. до н.э.) говорилось, что люди с витилиго не имеют права на рукоположение. С древних времен мужчин и женщин с витилиго часто лишали права вступать в брак, а появление витилиго рассматривали как недостаток брака, являющийся веской причиной для развода. Степень стигматизации варьируется в зависимости от культуры, что приводит к различиям в дерматологическом индексе качества жизни (ДИКЖ).

Качество жизни и бремя витилиго можно измерить с помощью общих опросников таких, как Short Form-12 и ДИКЖ, или с помощью более конкретных инструментов таких, как шкала воздействия витилиго, специфическое для витилиго качество жизни, связанное со здоровьем. [99] Инструмент или шкала для пациентов с витилиго. Хотя общие инструменты, такие как ДИКЖ или Short Form-12, могут дать общую картину ухудшения качества жизни, они, как правило, не позволяют выявить нюансы того, как пациенты справляются с общим бременем витилиго. [88]

Недавний метаанализ, в который были включены 1799 человек с витилиго, подтвердил ухудшение качества жизни у пациентов с витилиго по сравнению со

здоровыми людьми из контрольной группы. [78] Пациенты с витилиго часто имеют несколько психологических проблем, таких как депрессия, беспокойство и чувство стыда, которые могут привести к низкой самооценке и социальной изоляции.

Результаты еще одного метаанализа свидетельствовали, что у людей с витилиго распространен ряд психологических нарушений, включая депрессию и тревогу [87], а два других метаанализа подтвердили высокую распространенность депрессии у пациентов с витилиго. [48, 97] Эти пациенты испытывают значительное бремя, связанное с заболеванием, и самоощущение стресса независимо от фототипа. Витилиго оказывает негативное влияние на сексуальную жизнь. Пациенты с витилиго сообщают о недостаточной поддержке со стороны своих врачей, друзей и семьи. Пациенты с витилиго испытывают дискриминацию, так как многие люди боятся или чувствуют себя некомфортно рядом с ними. [46]

Начало витилиго в подростковом возрасте является фактором риска ухудшения качества жизни. Витилиго, возникающее в детстве, может оказывать длительное влияние на самооценку человека и может быть связано со значительной психологической травмой. Было замечено, что дети с витилиго ограничивают свою физическую активность, избегают носить одежду, которая обнажает очаги витилиго, и пропускают больше школьных дней, чем дети без витилиго. Витилиго вызывает больше смущения и неловкости по мере взросления этих детей: данное заболевание вызывало беспокойство у 95% подростков (15-17 лет) по сравнению с 50% детей (6-14 лет). [77]

По сравнению с пациентами с другими кожными заболеваниями, такими, как псориаз и атопический дерматит, у пациентов с витилиго общее влияние на качество жизни ниже. [86] Степень поражения лица, рук, ног и кистей коррелирует с более низким ДИКЖ. Однако наличие видимых поражений, по видимому, не влияет на общую картину, что означает, что ухудшение качества жизни больше связано с активностью заболевания, чем с поражением открытых участков, и что пациенты испытывают дискомфорт, вторичный по отношению к

неконтролируемому лечению, прогрессирование заболевания, а не наличие поражений на открытых участках. [46]

Этот психосоциальный стресс и сопутствующие психические заболевания следует принимать во внимание при лечении витилиго, поскольку стресс может быть провоцирующим фактором. Действительно, лечение витилиго не должно ограничиваться тяжестью клинического заболевания, но должно также учитывать качество жизни пациента. Социальную тревожность, вызванную витилиго, можно уменьшить с помощью когнитивно-поведенческой терапии самопомощи. [80]

**Таким образом,** витилиго является значимой медико-социальной проблемой с выраженным психологическим бременем. В его патогенезе задействованы, как врожденные, так и адаптивные ветви иммунной системы. Убедительные данные многочисленных исследований указывают на важность генетических факторов в развитии витилиго. Доказано, что оксидативный стресс может быть предиктором в разрушении меланоцитов. Лечение обсуждаемого заболевания до сих пор остается одной из самых сложных дерматологических проблем. В настоящее время терапевтические стратегии витилиго включают фототерапию, местные и системные иммунодепрессанты и хирургические методы, которые в совокупности могут помочь остановить заболевание, стабилизировать депигментированные поражения и стимулировать репигментацию. Выбор метода лечения зависит от нескольких факторов, включая: подтип заболевания, степень, распространение и активность заболевания, а также возраст пациента, фототип, влияние на качество жизни и мотивацию больного к лечению. Несколько групп авторов предложили микронидлинг в качестве альтернативы традиционному лечению, однако в опубликованных работах отсутствует единая методика назначения микронидлинга, а также не проведен количественный анализ процедур, необходимых для достижения высокой степени репигментации, что свидетельствует о необходимости разработки новых методов лечения, что подчеркивает актуальность настоящего исследования. [14]

## ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика и дизайн исследования

Данная научно-исследовательская работа была проведена на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Данная работа является проспективным когортным сравнительным открытым одноцентровым исследованием, длившимся с 2020 по 2023 г. Нами было разработано и проведено комплексное клинико-дерматологическое обследование и лечение 78 пациентов с несегментарным стабильным витилиго. Диагноз витилиго ставился согласно современным клиническим протоколам.

Согласно разработанному дизайну исследования (Рисунок 5), основную группу пациентов составили 49 человек, которые получали процедуру микронидлинга (МН) в сочетании с УФБ-терапией и Такролимусом. Больным этой группы исследования было назначено 2 курса микронидлинга по 2 месяца с перерывом 1 месяц (в общем 5 месяцев лечения). 1 курс состоял из 8 процедур МН. Обследованные основной группы были разделены на подгруппы: подгруппа А была представлена 16 пациентами, которые после основной схемы лечения получили последовательное введение камуфлирующих пигментов в кожу; больные подгруппы Б (n=33 человек) не получали камуфлирующую терапию, проводилось наблюдение в динамике. В качестве контрольной группы были отобраны 29 больных, получавших УФБ-терапию и местное применение Такролимуса.

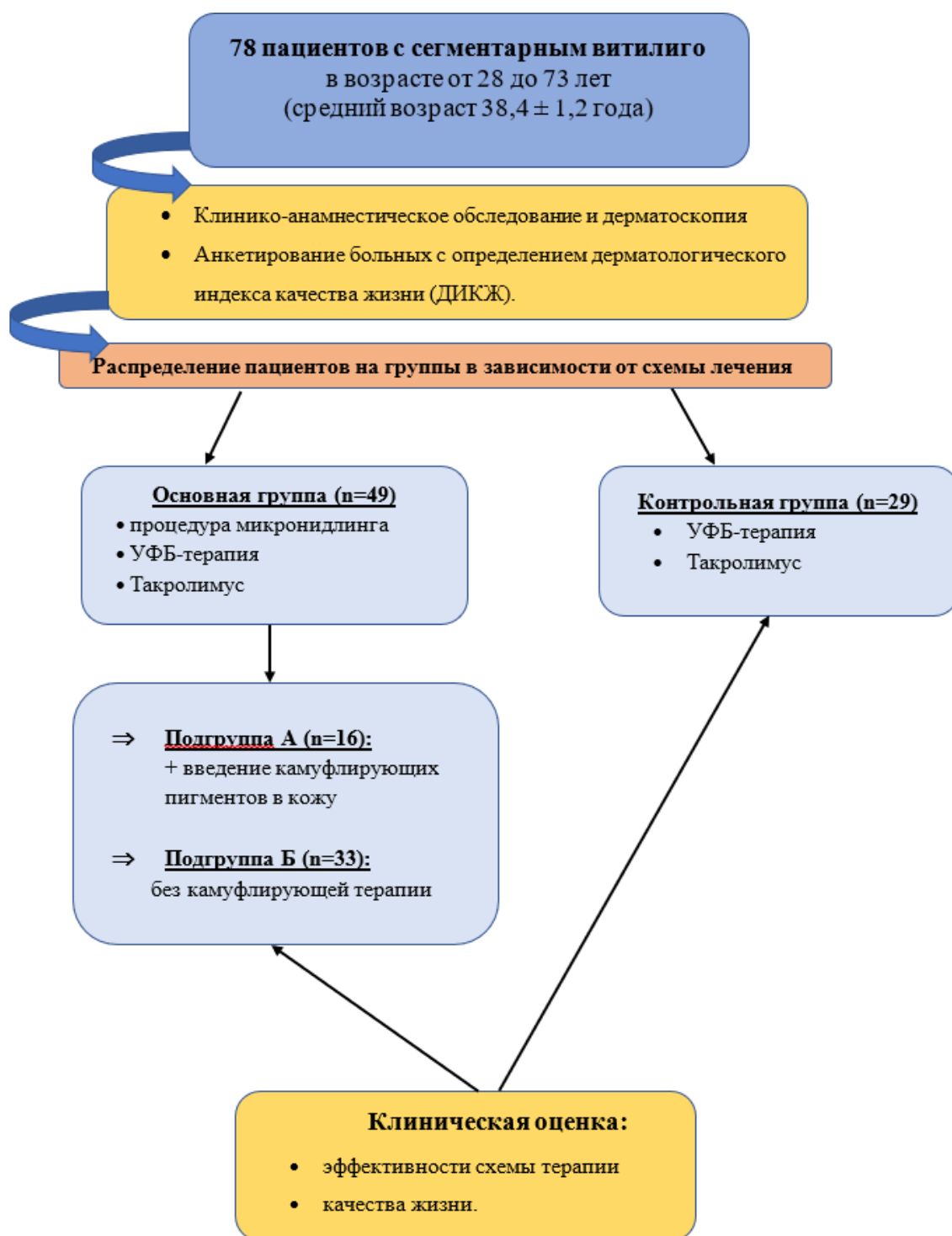


Рисунок 5 - Дизайн исследования

Участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании, в котором были отмечены алгоритм проведения терапии, возможные польза и риск. Также данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09.12.2020).

## 2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

### Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных;
2. Возраст от 18 до 70 лет
3. Пол – лица женского и мужского пола
4. Установленный диагноз – Сегментарное витилиго с различной давностью процесса.

### Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст младше 18 лет и старше 70 лет
2. Беременность, лактация
3. Наличие сопутствующей патологии: врожденный или приобретенный иммунодефицит, пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты.
4. Гиперчувствительность к местным анальгетикам, местным асептическим препаратам или к другим компонентам препарата в анамнезе.
5. Применение непрямых антикоагулянтов – производные кумарина или индандиона (усиливается действие, риск кровотечения).
6. Несоответствие критериям включения
7. Нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

### Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Желание пациента прекратить участие в исследовании
2. Беременность
3. Несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения.
4. Заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Клинико-анамнестические методы обследования**

Для исследования использовалась «Медицинская карта амбулаторного больного форма № 025/у-04») и специально разработанная «Индивидуальная карта обследования больных с витилиго», включавшая паспортную часть, вопросы анамнеза заболевания, жалоб, характеристику течения основного заболевания, результаты дерматоскопии и мексаметрии, данные объективного осмотра и лабораторного исследования, значение ДИКЖ, план лечения, а также результаты повторных исследований.

Перед включением в исследование проводился сбор анамнеза заболевания и клинический осмотр по следующим критериям: жалобы, продолжительность заболевания, его дебют, влияние заболевания на качество жизни, осмотр кожных покровов с помощью люминесцентной лампы Вуда, измерение очагов витилиго с помощью сантиметровой ленты.

### **2.3.2 Лабораторные методы исследования**

Серологическое исследование крови на вирусные гепатиты В и С, сифилис, вирус иммунодефицита человека проводили при использовании автоматического иммунохимического анализатора ARCHITECT i1000SR (США).

### **2.3.3 Инструментальные методы исследования (дерматоскопия и мексаметрия)**

#### Дерматоскопия с оценкой репигментации

Всем пациентам нашей когорты был проведен осмотр кожных покровов с использованием дерматоскопа FotoFinder (Германия) по стандартной методике (Рисунок 6).



Рисунок 6 - FotoFinder Dermoscope Vexia (Германия)

Оценка цветовых характеристик кожи.

Исследование цветовых характеристик пораженных участков кожи проводили при помощи мексаметрии с использованием аппарата CutometerMPA 580 СК electronic (Германия), с помощью насадки Mexameter MX 18 (Рисунок 7, 8).



Рисунок 7 - CutometerMPA 580 СК electronic (Германия)



Рисунок 8 - Насадка Mexameter MX 18

Принцип данного метода измерения основан на поглощении кожей света разной длины волны: в красной, зеленой и инфракрасной областях спектра. Длина волны подбирается таким образом, чтобы она соответствовала максимуму поглощения меланина и гемоглобина. Третий компонент используется для поправки на другие пигменты, в том числе билирубин. Источники и приемники света расположены так, чтобы обеспечить измерения только отраженного от кожи света, исключая помехи от фонового освещения.

#### **2.3.4 Анкетирование больных с определением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)**

В работе также был использован Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ). Опросник заполнялся всеми больными самостоятельно при первичном осмотре. Индекс вычислялся путем суммирования баллов: значения «очень сильно/очень часто» – 3 балла, «сильно/часто» – 2 балла, «немного/редко» – 1 балл. Минимальное значение индекса равно 0, максимальное – 30 баллам.

Интерпретация индекса: 0-1 балл – заболевание не оказывает влияния на качество жизни пациента, 2-5 балла – оказывает незначительное влияние, 6-10 – умеренное влияние, 11-20 – сильное влияние, 21-30 очень сильное влияние.

С целью оценки влияния витилиго на различные аспекты жизнедеятельности всем пациентам было проведено анкетирование по специально разработанной анкете (Рисунок 9). Вопросы были составлены таким образом, чтобы охватить все аспекты жизнедеятельности человека, определяющие его качество.

Вопрос анкеты	Совсем нет	Незначительно	Сильно	Очень сильно	Ко мне это не относится
1. На протяжении последних 7 дней насколько сильно Вас беспокоят зуд, чувствительность, болезненность или жжение?					
2. На протяжении последних 7 дней насколько сильно Вы чувствуете смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?					
3. На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?					
4. На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы надевали?					
5. На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или занятия на досуге?					

Рисунок 9 - Анкета для оценки качества жизни у пациентов с витилиго

## 2.4 Методы лечения

Пациентам *основной группы* было проведено лечение по следующей схеме:

Было назначено 2 курса микронидлинга в течение 2 месяцев с перерывом 1 месяц (в общем 5 месяцев лечения). 1 курс состоял из 8 процедур МН, 1 процедура МН 1 раз в неделю, для проведения которого был использован электронный аппарат Mesoderm для фракционной мезотерапии P15 DERMAPEN [14] (Рисунок 10).



Рисунок 10 - Электронный аппарат Mesoderm для фракционной мезотерапии P15 DERMAPEN

Электронный аппарат Mesoderm для фракционной мезотерапии P17 DERMAPEN представляет собой прибор в виде ручки-манипулы для обработки кожи лица и тела. Для каждого пациента используются одноразовые и стерильные перчатки.

Далее после извлечения одноразового картриджа из упаковки необходимо надеть картридж на устройство. Одноразовая насадка состоит из 12 острых и

тонких игл для тела, либо из 36 нано-игл для работы в зоне лица. После того как насадка была надета на устройство, необходимо отрегулировать длину выхода игл из насадки. Она регулируется от 0,25 до 2,5 мм, для лечения витилиго была использована длина от 0,25 мм до 0,75 мм. Дополнительно аппарат для микронидлинга оснащен четырьмя переключателями скорости поступления игл, для проведения процедуры всегда использовалась первая скорость в целях контроля степени микроповреждения кожи.

Протокол проведения процедуры микронидлинга: после проведения асептической обработки кожи в зоне витилиго, наносился крем Акриол 2,5% (лидокаин – 2,5 г, прилокаин – 2,5 г.) под окклюзионную повязку на 40 минут. Далее анестезионный крем удалялся с поверхности кожи, после этого зона витилиго повторно обрабатывалась антисептическим раствором хлоргексидина 0,25%. Затем зоны с витилиго обрабатывались насадкой с иглами, проводились прямые линии, плавными и царапающими движениями, от периферии к центру кожного очага с незначительным нажатием для достижения глубины проникновения игл в кожу максимум от 0,25 до 0,75 мм. Движения насадкой с иглами проводились до появления легкого симптома «красной росы». Позже, после обработки всей зоны витилиго, участок кожи снова обрабатывался антисептическим раствором хлоргексидина 0,25%, и высушивался естественным способом, далее тонким слоем наносилась мазь Такролимус 0.1% под окклюзию пленкой «Супрасорб» (специальная заживляющая пленка после травмирующей кожу процедур, сохраняющая асептические свойства кожи после процедуры микронидлинга).

Далее пациент ухаживал за обработанной поверхностью кожи самостоятельно. Необходимо было обработать данную зону несколько раз раствором хлоргексидина 0,25% и сушить естественным способом. Далее процедура микронидлинга снова повторялась уже через одну неделю, до достижения количества 16-ти процедур рассчитанных на 5 месяцев.

Такролимус наносился после процедуры МН через 5 часов, в дни проведения микронидлинга сразу после процедуры под пленку.

После каждого сеанса МН было проведено 3 сеанса УФБ-терапии (311 нм) в течение недели.

После завершения полного курса лечения витилиго (16 процедур микроидлинга), через 1 месяц оценивалась степень репигментации. Далее пациенты основной группы с помощью методики случайных чисел были разделены на 2 подгруппы: пациентам *подгруппы А* (n=16) проводили процедуру микропигментации (эстетического камуфлирования) участков кожи с витилиго, пациентам *подгруппы В* (n=33) данную процедуру не проводили, осуществлялось динамическое наблюдение.

Пациентам подгруппы А вводили красящее вещество при помощи аппарата CNC M-WE, оборудованного очень тонкой стерильной иглой, которая запрограммирована на введение камуфлирующего пигмента на четко определенную глубину, что помогает минимизировать степень травматизма и избежать нежелательных осложнений эстетического камуфлирования. Для достижения камуфлирующего эффекта специалист дермопигментации продвигается по необходимым участкам кожи, забивая краской проблемные места. Пациентам проводили 3 процедуры микропигментации с интервалом в 1,5 месяца между введениями до достижения стойкой фиксации красящего вещества в коже.

Процедура микропигментации кожи обычно проводилась одномоментно. Цвет пигмента, вводимого в дермальный слой, подбирался индивидуально к цвету кожи каждого пациента. Порядок проведения микропигментации кожи: после тщательного подбора оттенка красящего пигмента, кожа пациента подготавливалась к процедуре путем обезболивания зоны обработки кожи кремом с анестетиком, далее анестезирующий крем удалялся с поверхности кожи, кожа обрабатывалась антисептическим раствором и при помощи ручки – манипулы, с одноразовой насадкой с иглой, красящий пигмент вводился в кожу, вследствие проникновения кончика иглы с пигментом в толщу кожи, где пигмент оставался на более длительный срок и таким образом все зоны без видимой репигментации меланина окрашивались в похожий со здоровой кожей цвет.

После такой процедуры кожный покров имеет тенденцию к заживлению в течение одного месяца, в процессе которого могло наблюдаться легкое шелушение, которое ничем не влияло на конечный результат микропигментации. Впоследствии полного заживления кожных покровов, было допустимо отследить результат микропигментации на кожи пациента и оценить его. В случае если же не весь пигмент встраивался в эпидермис, то эта процедура (введение камуфляжного красителя) снова повторялась (то есть коррекция) и результат коррекции снова оценивался через 1 месяц.

Пациентам *контрольной группы* было проведено 2 курса фототерапии (УФБ-311 нм) в течение 5 месяцев: 2 месяца с перерывом в 1 месяц, 3 сеанса в неделю с ежедневными применением мази Такролимус 0,1% дважды в день на весь период лечения.

При проведении фототерапии была задействована кабина для общего облучения под названием «Waldmann UV7002» (Германия), оснащенная лампами средневолнового диапазона, что позволяет осуществлять процедуры в режиме УФБ-терапии 311 нм (Рисунок 11). Процедура УФБ-терапии с длиной волны 311 нм проводилась по протоколу трех сеансов облучения (в понедельник, среду, пятницу). Начальная доза УФБ-терапии с длиной волны 311 нм составляла 0,05-0,1 Дж/см<sup>2</sup> в зависимости от фототипа кожи, и затем увеличивалась на 0,1-0,2 Дж/см<sup>2</sup> после каждой процедуры.

Пациентам с II фототипом первая процедура инициируется начиная с 0,05 Дж/см<sup>2</sup>, пациентам с III фототипом – с 0,1 Дж/см<sup>2</sup>.



Рисунок 11 - Кабина для проведения УФБ - терапии 311 нм «Waldmann UV7002»

В российской медицинской практике широко используется классификация, предложенная профессором В.В. Владимировым. [3, 21] Ее основу составляет реакция кожи на УФ-лучи (солнечное излучение) с учетом эритемы и гиперпигментации.

Благодаря использованию данной методики, все люди классифицируются на три группы в соответствии с определенным фототипом. Дополнительными критериями являются цвет волос, глаз и другие характеристики. Таблица 2 представляет классификацию, которая определяет реакцию представителей каждой группы на воздействие солнечного света на кожу.

Таблица 2 - Фототипы кожи по классификации В.В. Владимирова

<b>Фототип кожи</b>	<b>Основные характеристики</b>	<b>Реакция на воздействие ультрафиолетовых лучей</b>
I фототип	Волосы светлые или рыжие, кожа белая, могут быть веснушки, глаза - голубые	Фоточувствительность сильно выражена. После контакта с УФ- лучами на коже присутствует эритема без выраженной пигментации

Продолжение Таблицы 2

II фототип	Волосы русые или каштановые, кожа – смуглая, глаза карие	Фоточувствительность высокая УФ-облучение вызывает эритему с последующим пигментированием
III фототип	Волосы каштановые или черные, кожа смуглая, глаза карие или черные	Контакт с солнцем вызывает пигментацию без эритемы, загар ложится быстро, ровно, кожа приобретает более смуглый оттенок

Если у пациента, который проходит лечение облучением, появляются признаки фотодерматита, терапия должна быть прекращена до полного восстановления тканей. Далее следует снизить разовую дозу на 0,1 Дж/с<sup>2</sup> по сравнению с предыдущей. Продолжительность одного курса для обеих групп составляла 8 недель, за которые пациенты проходили 24 сеанса фототерапии. Для достижения максимально объективных результатов исследования необходимо провести 2 курса, сделав месячный перерыв между ними. Перед началом проведения фотооблучения пациентов консультировал физиотерапевт, а также при необходимости обращался к другим специалистам для исключения каких-либо противопоказаний. Список абсолютных противопоказаний для применения УФБ-311 нм включает следующие патологии: гемобластозы, онкологические заболевания кожи и злокачественные опухоли внутренних органов.

Среди относительных противопоказаний можно выделить фотодерматозы, I тип кожи (по В.В. Владимирову), наличие фиброзно-кистозных новообразований внутри груди и матки, заболевания печени и почек, нарушения работы сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, а также период лактации и беременность.

В дни проведения УФБ - 311 нм, Такролимус мазь 0.1% наносилась однократно после проведения фототерапии тонким слоем до полного впитывания, в остальной период лечения крем использовался независимо от проведения УФБ терапии, ежедневно на весь период терапии (5 месяцев).

## 2.5 Методы статистической обработки

Statistica 10.0. и StatTech v. 1.2.0 использовались для статистической обработки данных. Графики строились в программе Microsoft Excel. Критерии Колмогорова-Смирнова были использованы для распределения полученных результатов на нормальность. Метод построения гистограмм и частотного анализа был применен для определения формы распределения показателей .

Для статистического описания показателей рассчитаны следующие характеристики: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (SEM), доверительный интервал (CI 95%), наибольшее (Max) и наименьшее (Min) значения, размах (Max–Min), медиана (50%), первый (Q1 25%) и третий (Q3 75%) квартили, интерквартильный размах (Q3–Q1).

Парный t-критерий Стьюдента и t-критерий Вилкоксона использовались для сравнения двух зависимых групп (до и после лечения; до лечения и здоровая кожа; после лечения и здоровая кожа). Две независимые группы (2 группы с разным лечением) сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни.

Дисперсионный анализ ANOVA и критерий Краскела–Уоллиса были применены для оценки более чем двух независимых выборок (сравнение результатов мексаметрии в очагах витилиго с разной локализацией).

Для всех тестов принят уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Полученные результаты, которые не подчинялись закону нормального распределения, были представлены с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили), среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m), стандартного отклонения (SD).

Неоднородность независимых друг от друга переменных проверялась с помощью коэффициента Манна-Уитни, а зависимых при помощи – Уилкоксона.

Коэффициент Спирмена ( $r = 0 \pm 0,25$ ) был применен для корреляционного анализа показателей. Прямая корреляционная связь была установлена при

положительных значениях  $r$ , обратная - при отрицательных. Сила корреляционной связи была оценена по следующим критериям:

- при  $r$  от  $-0,76$  до  $-1,0$  - как сильная;
- при  $r$  от  $-0,51$  до  $-0,75$  - как средняя;
- при  $r$  от  $-0,26$  до  $-0,5$  - как умеренная;

Оценка статистической значимости различий признаков в группах до и после лечения проводилась с помощью теста МакНемара.

Для проверки согласия наблюдаемого распределения с нормальным применялись критерии Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса, Харке-Бера с вычислением для всех критериев, кроме Шапиро-Уилка,  $p$ -значений по методу Монте-Карло. Нулевая гипотеза при каждой проверке распределения для каждого признака: распределение изучаемого признака согласуется с нормальным законом. Альтернативная гипотеза - распределение изучаемого признака отличается от нормального. Чем ниже  $P$ -значение, тем меньше данные согласуются с нулевой гипотезой, т.е. тем больше наблюдаемое распределение не соответствует нормальному закону. Минимальное наблюдаемое  $p$ -значение указанных выше критериев согласия составило  $0,002$  (критерий Lilliefors), максимальное –  $0,033$  (критерий Jarque-Bera). Таким образом, на уровне значимости  $0,05$  можно считать, что распределение отличается от нормального.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика пациентов исследования

В нашем исследовании было обследовано 78 пациентов с диагнозом сегментарного витилиго, стабильной стадией. Возрастная характеристика обследованного контингента представлена на рисунке 12. Средний возраст пациентов подгруппы Б основной группы составлял  $39,0 \pm 1,2$  года и варьировал от 25 лет до 60 лет. В подгруппе А средний возраст больных был на уровне  $40,1 \pm 0,8$  года (от 19 до 73 лет). Обследованные контрольной группы были в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст –  $37,9 \pm 1,6$  лет).

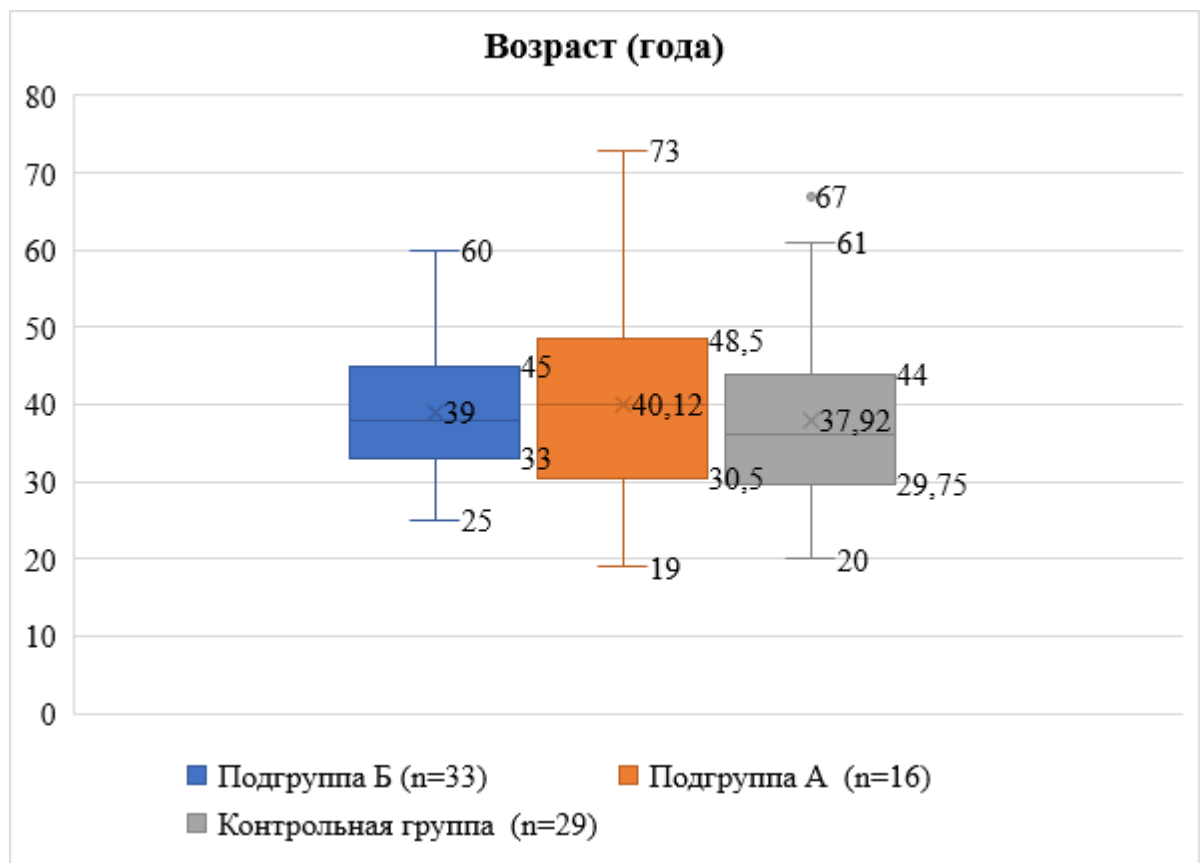


Рисунок 12 - Распределение обследованного контингента по возрасту

Статистически значимых межгрупповых различий по возрасту обнаружено не было ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов по полу в группах исследования представлено на рисунке 13.

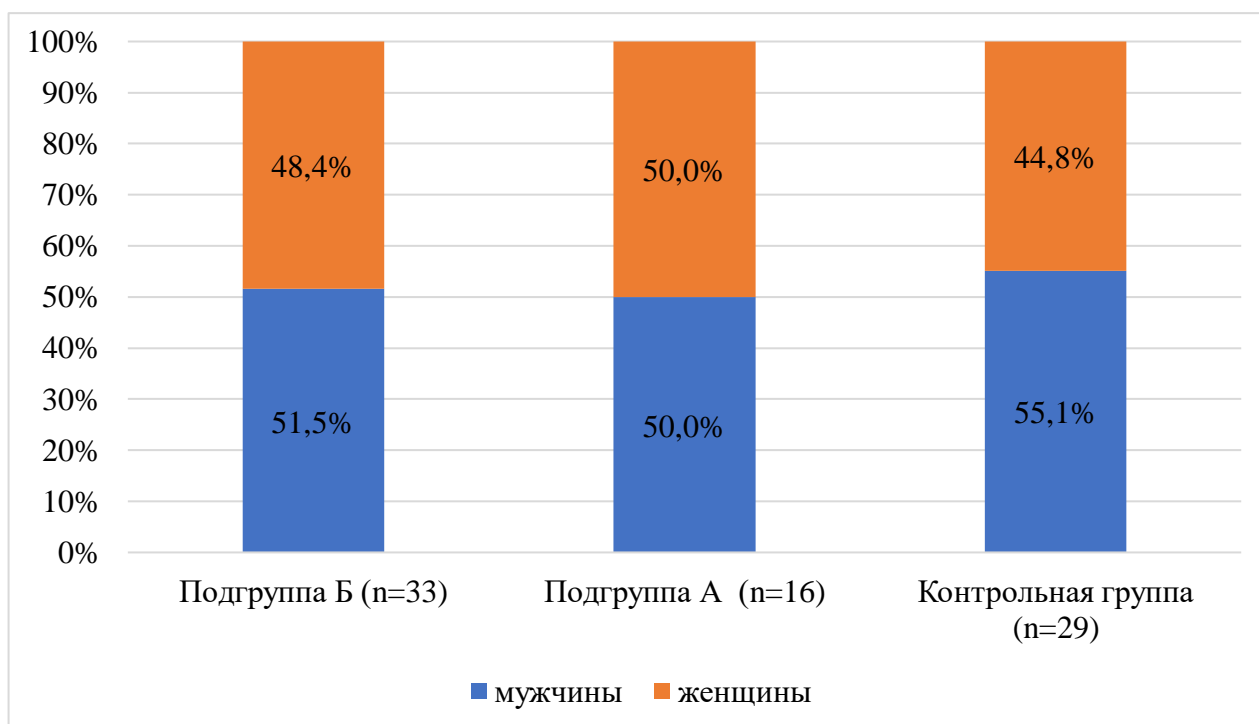


Рисунок 13 - Распределение обследованного контингента по полу

Нами не было задокументировано достоверности различий в половом распределении пациентов групп исследования. В каждой группе количество мужчин и женщин было примерно одинаковым.

При проведении исследования нами регистрировалась также локализация очагов витилиго по всему кожному покрову. В ходе исследования было обнаружено, что витилиго распространено по всему кожному покрову у всех участников исследования. В таблице 3 представлена локализация поражений кожи у всех пациентов групп исследования.

Таблица 3 - Локализация поражений кожи у пациентов групп исследования

Локализация	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=29)
	Подгруппа Б (n=33)	Подгруппа А (n=16)	
Лицо	3	4	10
Шея	4	6	6
Верхние конечности	8	6	14
Подмышечные области	3	4	6
Правая ладонь	1	0	0
Левая ладонь	0	3	0
Туловище	5	7	9
Живот	2	2	1
Половые органы	1	2	1
Ягодицы	1	2	5
Нижние конечности	7	11	13
Внутренняя поверхность бедра	1	2	4
Стопа	1	0	1

Как представлено на рисунке 14, у пациентов подгруппы Б основной группы (n=33), с наибольшей частотой (30,3%) участки витилиго были локализованы на нижних конечностях (21,2%), а также верхних конечностях (24,2%).



Рисунок 14 - Распределение пациентов подгруппы Б основной группы (n=33) в зависимости от локализации участков витилиго

Как представлено на рисунке 15, у пациентов подгруппы А, с наибольшей частотой (68,8%) участки витилиго были локализованы на нижних конечностях, а также туловище (43,8%).

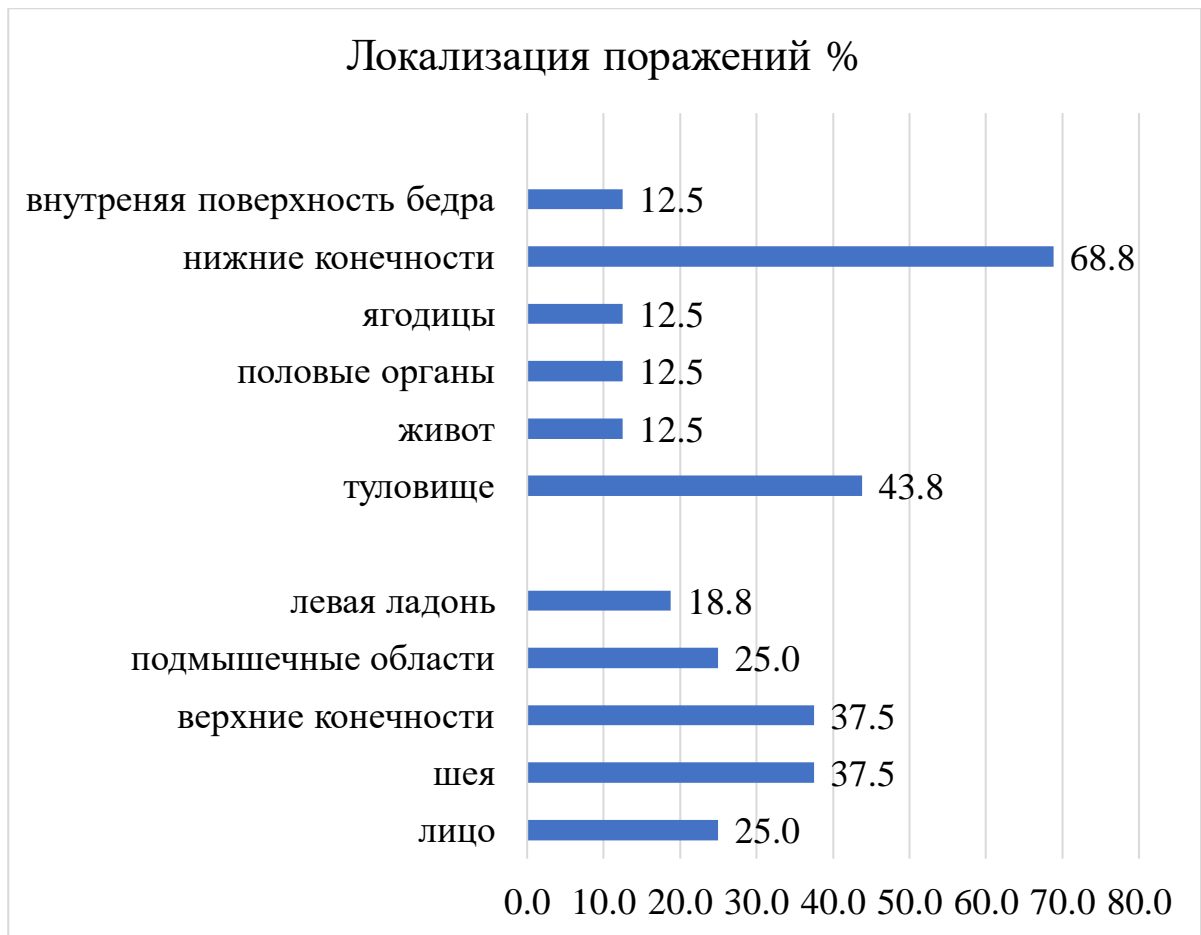


Рисунок 15 - Распределение пациентов подгруппы А основной группы (n=16) в зависимости от локализации участков витилиго

Как представлено на рисунке 16, у пациентов контрольной группы, с наибольшей частотой (48,3%) участки витилиго были локализованы на верхних конечностях (48,3%), а также нижних конечностях (44,8%).

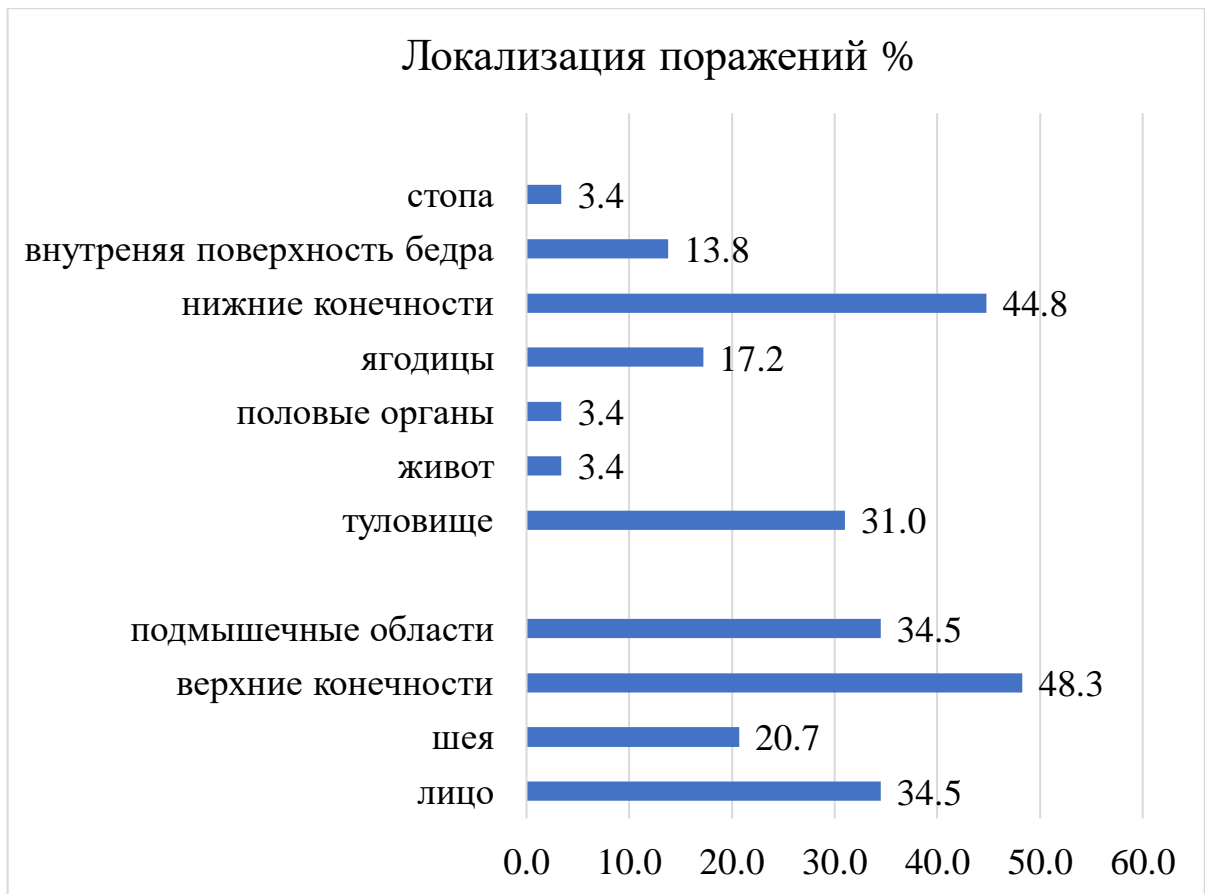


Рисунок 16 - Распределение пациентов контрольной группы (n=29) в зависимости от локализации участков витилиго

В таблице 4 представлено распределение пациентов групп исследования в зависимости от количества пораженных зон тела.

Таблица 4 - Количество пораженных зон тела у пациентов групп исследования

Количество зон с витилиго	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=29)
	Подгруппа Б (n=33)	Подгруппа А (n=16)	
<b>2</b>	15	9	16
<b>3</b>	5	2	4
<b>4</b>	4	2	3
<b>5</b>	6	2	3
<b>6</b>	3	1	3

У пациентов всех групп исследования наиболее частым было расположение участков витилиго в двух зонах тела.

В таблице 5 представлено распределение пациентов групп исследования в зависимости от размера пораженных участков кожи.

Таблица 5 - Размер пораженных участков кожи у пациентов групп исследования

Размер	Основная группа (n=33)		Контрольная группа (n=29)
	Подгруппа Б (n=33)	Подгруппа А (n=16)	
до 5 см	10	8	13
5-10 см	14	8	10
10-20 см	9	-	6

Как представлено на рисунке 17, с наибольшей частотой у пациентов подгруппы Б основной группы (42,4%) и подгруппы А (50,0%) было документировано, что размер участков витилиго составлял 5-10 см, у (44,8%) пациентов группы контроля – до 5 см.

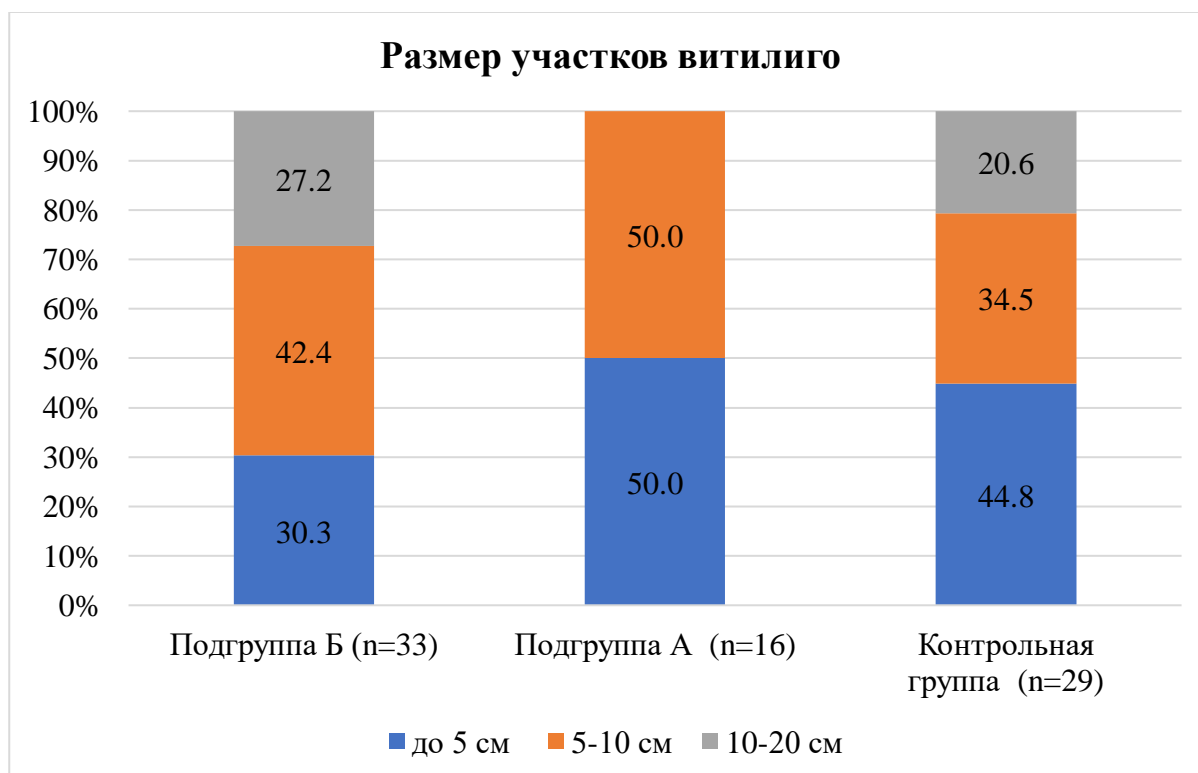


Рисунок 17 - Распределение обследованных пациентов в зависимости от количества зон тела с витилиго

В таблице 6 представлено распределение пациентов групп исследования в зависимости от формы пораженных участков кожи.

Таблица 6 - Форма пораженных участков кожи у пациентов групп исследования

Форма	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=29)
	Подгруппа Б (n=33)	Подгруппа А (n=16)	
Неправильная	30	13	20
Округлая	3	3	9

Как представлено на рисунке 18, во всех группах исследования преобладали пациенты с неправильной формой витилиго: подгруппа Б – 90,9%, подгруппа А – 81,3%, группа контроля – 69,0%.

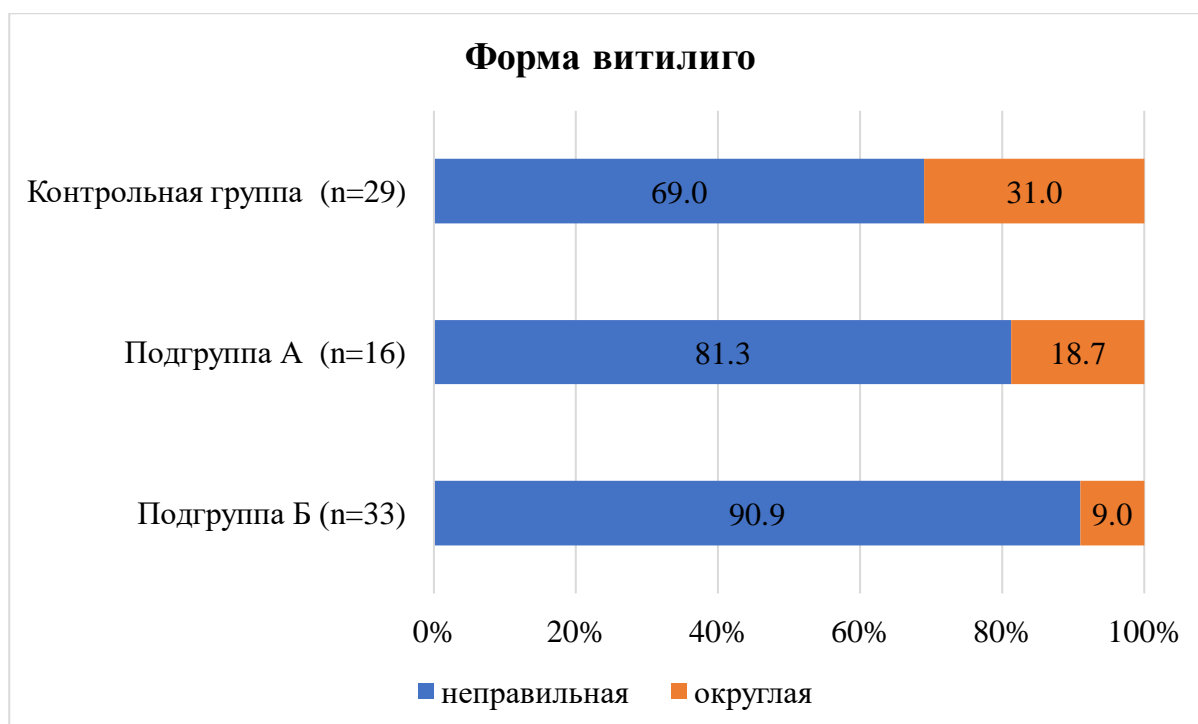


Рисунок 18 - Распределение обследованных пациентов в зависимости от формы витилиго

В таблице 7 представлено распределение пациентов групп исследования в зависимости от границ пораженных участков кожи.

Таблица 7 - Границы пораженных участков кожи у пациентов групп исследования

Границы	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=29)
	Подгруппа Б (n=33)	Подгруппа А (n=16)	
Четкие	20	10	14
Нечеткие	13	3	13
Комбинированные	0	3	2

Как представлено на рисунке 19, во всех группах исследования преобладали пациенты с четкими границами витилиго: подгруппа Б – 60,6%, подгруппа А – 62,5%, группа контроля – 48,2%.

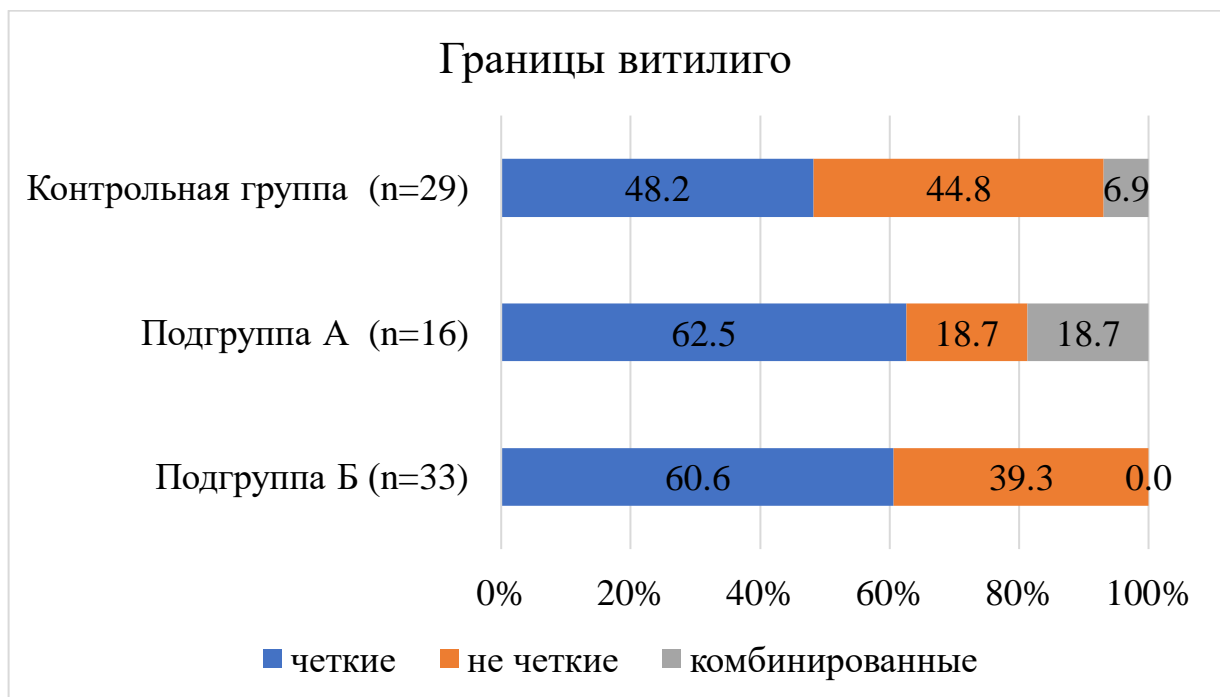


Рисунок 19 - Распределение обследованных пациентов в зависимости от границ витилиго

### 3.2 Оценка эффективности микроидлинга при лечении витилиго

В ходе нашего исследования мы проводили оценку эффективности процедуры микроидлинга на процесс репигментации у пациентов с витилиго. Для этого был проведен сравнительный анализ статуса репигментации у

пациентов групп исследования через 2 месяца (8 процедур МН) и 5 месяцев (16 процедур МН) после проведенного лечения.

Процедура МН проводилась пациентам основной группы (n=49) в комплексе с УФБ-терапией и местным применением Такролимуса. В качестве контрольной группы были отобраны 29 больных, получавших только УФБ-терапию и Такролимус.

Для оценки статуса репигментации были использованы следующие качественные показатели: легкое улучшение (репигментация 0-25 %), умеренное улучшение (26-50 %), хорошее улучшение (51-75 %), отличное улучшение (76-100 %).

Результаты сравнительного анализа статуса репигментации у пациентов при различных семах лечения витилиго через 2 месяца от начала лечения представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Статус репигментации при использовании микронидлинга у пациентов с витилиго через 2 месяца терапии (8 процедур МН)

Статус	Основная группа (n=49)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	3	6,1*	27	93,1
<b>26-50%</b>	33	67,3*	2	6,9
<b>51-75%</b>	13	26,5*	0	-
<b>76-100%</b>	0	-	0	-

Примечание: \* - достоверность различий (<0,05) относительно показателя группы контроля (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)

Как представлено в таблице 8, после проведенного лечения при контроле через 2 месяца у большинства пациентов после МН (67,3%) было констатировано умеренное улучшение (репигментация 26-50%), что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя группы контроля (6,9%). При этом, у больных группы контроля преобладала репигментация 0-25%, что составляло 93,1% случаев.

Только у пациентов основной группы через 2 месяца от начала лечения было документировано хорошее улучшение (51-75 %) – 26,5% случаев (n=13).

Результаты сравнительного анализа статуса репигментации у пациентов при различных семах лечения витилиго через 5 месяцев наблюдения отображены в таблице 9.

Таблица 9 - Статус репигментации при использовании микронидлинга у пациентов с витилиго через 5 месяцев терапии (16 процедур МН)

Статус	Основная группа (n=49)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	0	-	22	75,8*
<b>26-50%</b>	16	32,6*	7	24,1*
<b>51-75%</b>	20	40,8*	0	-
<b>76-100%</b>	13	26,5*	0	-

Примечание: \* - достоверность различий (<0,05) относительно показателя группы контроля (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)

Хорошее и отличное (26,5 %) улучшение статуса репигментации было установлено у большинства больных после МН (40,8%), тогда как в группе контроля ни один из обследованных не имел такие результаты.

Статус репигментации 26-50% у больных после МН составил 32,6% в группе контроля - 24,1%.

Репигментацию 51-75% имели 20 чел. (40,8%) после 16-ти процедур микронидлинга.

Максимальный результат – отличное улучшение (от 76 до 100%) мы документировали у каждого 4 обследованного (26,5%) основной группы после 5-ти месяцев от начала лечения.

На рисунке 20 представлена динамика репигментации у пациентов после МН.

Обращает внимание, что после 16-й процедуры микронидлинга количество пациентов с репигментацией 26-50% достоверно сократилось вдвое в сравнении с результатами после 8-ми процедур (67,3% и 32,60% соответственно,  $p < 0,05$ ), за

счет увеличения доли пациентов с репигментацией 51-75% (с 26,5% до 40,8%), а также появления контингента с отличным улучшением состояния кожи (26,5%).

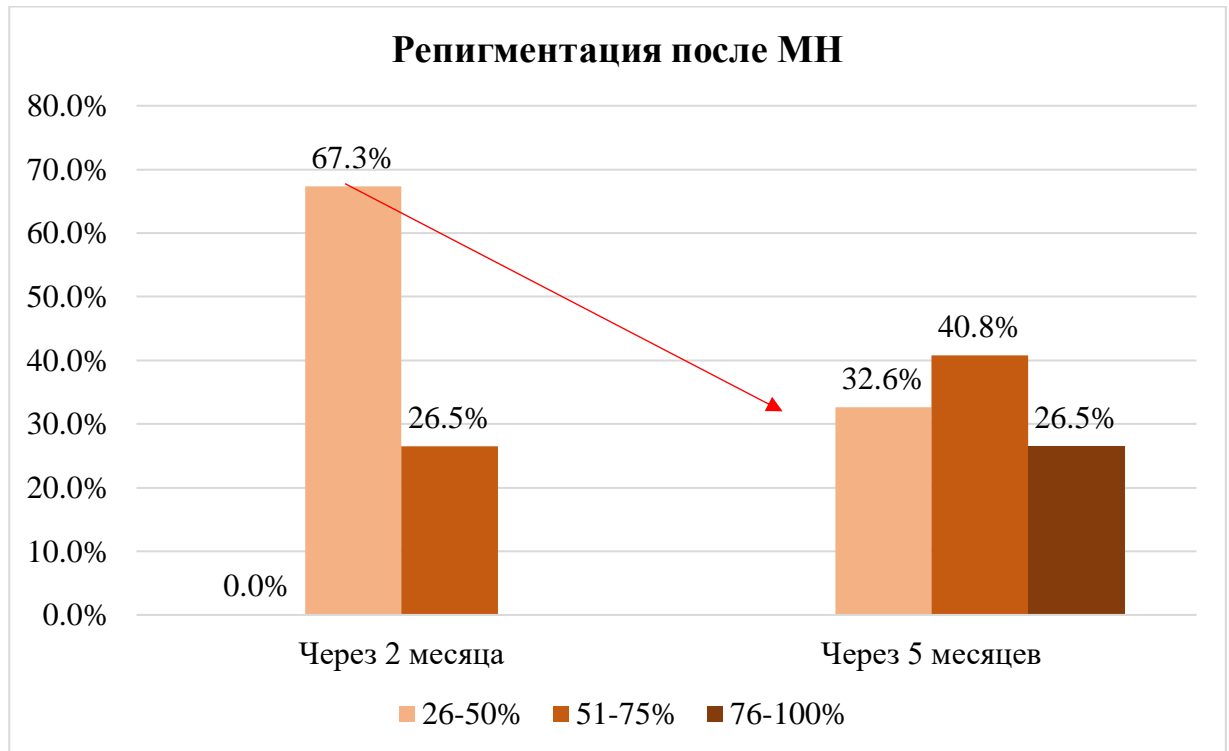


Рисунок 20 - Динамика репигментации у пациентов основной группы (n=49)

На рисунке 21 представлена динамика репигментации у пациентов группы контроля.

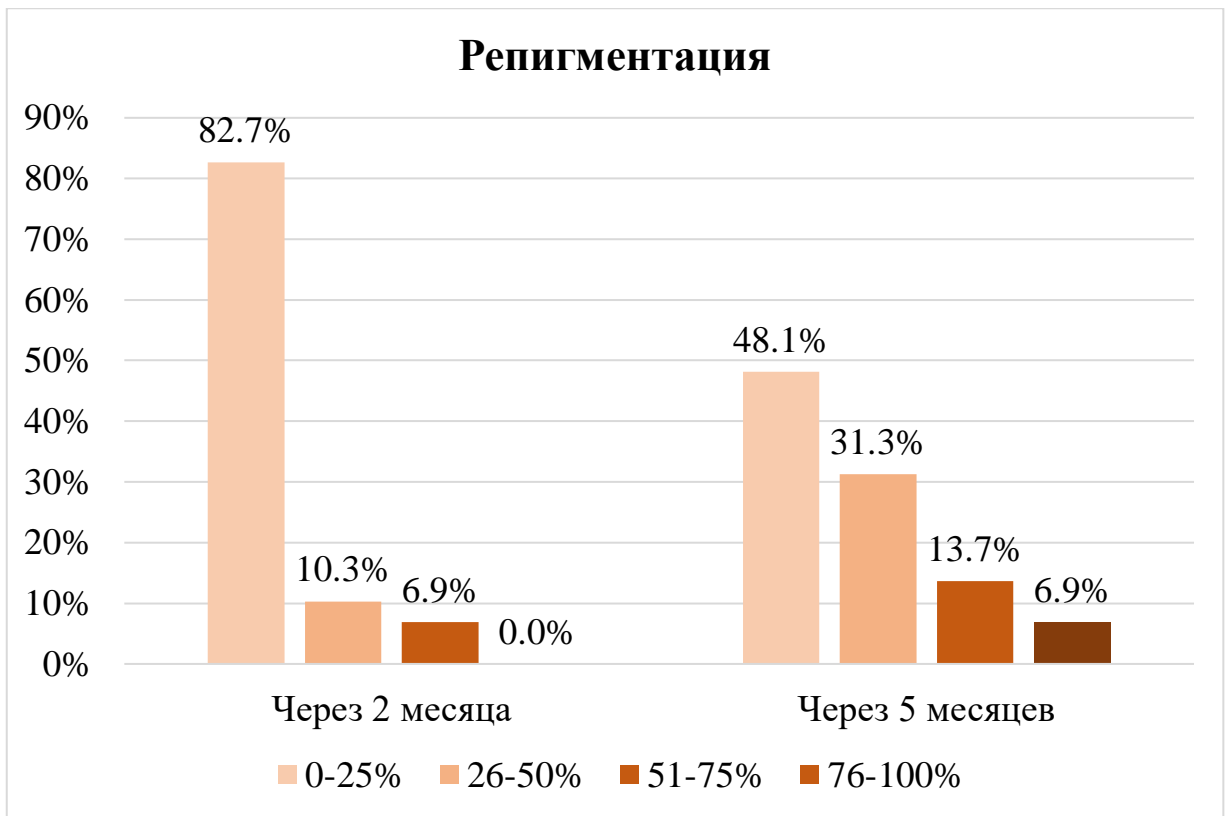


Рисунок 21 - Динамика репигментации у пациентов группы контроля (n=29)

У пациентов группы контроля отмечается невыраженная положительная динамика на протяжении наблюдения: количество пациентов с репигментацией 0-25% после 5-ти месяцев снизилось с 82,7% до 48,1% за счет увеличения доли пациентов с умеренным улучшением состояния кожи (с 10,3% до 31,3%) и появлением доли пациентов (6,9%) с отличным улучшением статуса репигментации, однако, что было достоверно меньше показателя основной группы (26,5%,  $p < 0,05$ ).

В результате проведенного лечения при контроле через 2 месяца у большинства пациентов после МН (67,3%) было констатировано умеренное улучшение (репигментация 26-50%), что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя группы контроля (10,3%). При этом, у больных группы контроля преобладала репигментация 0-25%, что составляло 82,7% случаев. У пациентов основной группы через 2 месяца от начала лечения (8 процедур) было документировано хорошее улучшение (репигментация 51-75 %) в 26,5% случаев, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя контроля (6,9%). Хорошее и

отличное (26,5%) улучшение репигментации через 5 месяцев терапии составило 40,8%, в контрольной группе данные показатели были достоверно ( $p<0,05$ ) меньше и составляли 13,1% и 6,9%, соответственно. Обращает внимание, что после 16-ти процедур микроидлинга количество пациентов с репигментацией 26-50% достоверно сократилось вдвое в сравнении с результатами после 8-ми процедур (32,6% и 67,3% соответственно,  $p<0,05$ ), за счет увеличения доли пациентов с репигментацией 51-75% (с 26,5% до 40,8%), а также появления контингента с отличным улучшением состояния кожи (26,5%).

### 3.3 Изучение эффективности микроидлинга в зависимости от места поражения

На следующем этапе нашего исследования мы изучили результат репигментации при различной локализации поражения кожи.

Результаты анализа статуса репигментации у пациентов при различных схемах лечения витилиго через 5 месяцев наблюдения на участках головы и шеи ( $n=33$ ) отображены в таблице 10.

Таблица 10 - Статус репигментации у обследованных на участках головы и шеи ( $n=33$ )

Статус	Основная группа ( $n=17$ )		Группа контроля ( $n=16$ )	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	0	-	5	31,3
<b>26-50%</b>	5	29,4	11	68,7
<b>51-75%</b>	7	41,2		-
<b>76-100%</b>	5	29,4	0	-

Как представлено в таблице 3.3, на участках головы и шеи у наибольшей доли пациентов (41,2%,  $n=7$ ) ответ на процедуру МН был 51-75%. По 5 чел. (29,4%) имели результаты 26-50% и 76-100%.

У обследованных группы контроля у 68,7% (n=11) было отмечено умеренное улучшение (репигментация 26-50%) и у 31,3% (n=5) – легкое улучшение (0-25%).

Результаты анализа статуса репигментации у пациентов при различных семах лечения витилиго через 5 месяцев наблюдения на участках туловища (n=21) отображены в таблице 11.

Таблица 11 - Статус репигментации у обследованных на участках туловища (n=21)

Статус	Основная группа (n=12)		Группа контроля (n=9)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	0	-	6	66,7
<b>26-50%</b>	5	41,6	3	33,3
<b>51-75%</b>	4	33,3	0	-
<b>76-100%</b>	3	25,0	0	-

Согласно данным таблице 3.4, на участках туловища у наибольшей доли пациентов (41,6%, n=5) ответ на процедуру МН был 26-50%. У 3 чел. (25,0%) констатировано репигментация 76-100%, и у 4 больных (33,3%) – 51-75%.

У обследованных группы контроля у 66,7% (n=6) было отмечено легкое улучшение (репигментация 0-25%) и у 33,3% (n=3) – умеренное улучшение (26-50%).

Результаты анализа статуса репигментации у пациентов при различных семах лечения витилиго через 5 месяцев наблюдения на верхних конечностях (n=28) отображены в таблице 12.

Таблица 12 - Статус репигментации у обследованных на верхних конечностях (n=28)

Статус	Основная группа (n=14)		Группа контроля (n=14)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	0	-	12	85,7
<b>26-50%</b>	7	50,0	2	14,3
<b>51-75%</b>	3	21,4	0	-
<b>76-100%</b>	4	28,6	0	-

Как отображено в таблице 3.5, на верхних конечностях у наибольшей доли пациентов (50,0%, n=7) ответ на процедуру МН был 26-50%. У 4 чел. (28,6%) выявлена репигментация 76-100%, и у 3 больных (21,4%) – 51-75%.

У обследованных группы контроля у большинства (85,7%) констатировано легкое улучшение (репигментация 0-25%) и у 14,3% (n=2) – умеренное улучшение (26-50%).

Результаты анализа статуса репигментации у пациентов при различных схемах лечения витилиго через 5 месяцев наблюдения на нижних конечностях (n=31) отображены в таблице 13.

На нижних конечностях у наибольшей доли пациентов (44,4%, n=8) ответ на процедуру МН был 26-50%. У 6 чел. (33,3%) выявлена репигментация 76-100%, и у 4 больных (22,2%) – 51-75%.

У обследованных группы контроля у большинства (69,2%, n=9) констатировано легкое улучшение (репигментация 0-25%) и у 30,8% (n=4) – умеренное улучшение (26-50%).

Таблица 13 - Статус репигментации у обследованных на нижних конечностях (n=31)

Статус	Основная группа (n=18)		Группа контроля (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	0	-	9	69,2
<b>26-50%</b>	8	44,4	4	30,8
<b>51-75%</b>	4	22,2	0	-
<b>76-100%</b>	6	33,3	0	-

Результаты анализа статуса репигментации у пациентов при различных схемах лечения витилиго через 5 месяцев наблюдения в акральных областях (n=13) отображены в таблице 14.

Таблица 14 - Статус репигментации у обследованных в акральных областях (n=13)

Статус	Основная группа (n=7)		Группа контроля (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>0-25%</b>	0	-	3	50,0

Продолжение таблицы 14

<b>26-50%</b>	5	71,4	3	50,0
<b>51-75%</b>	1	14,3	0	-
<b>76-100%</b>	1	14,3	0	-

Согласно данным таблице 14 в акральных областях у наибольшей доли пациентов (71,4%, n=5) ответ на процедуру МН был 26-50%. У 1 чел. (14,3%) констатировано репигментация 76-100%, и у 1 больного (14,3) – 51-75%.

У обследованных группы контроля у 50,0% (n=43) обследованных было отмечено легкое улучшение (репигментация 0-25%) и у 50,0% (n=3) – умеренное улучшение (26-50%).

На рисунке 22 отображено распределение пациентов группы контроля (n=29) в зависимости от статуса репигментации при различной локализации поражения кожи.

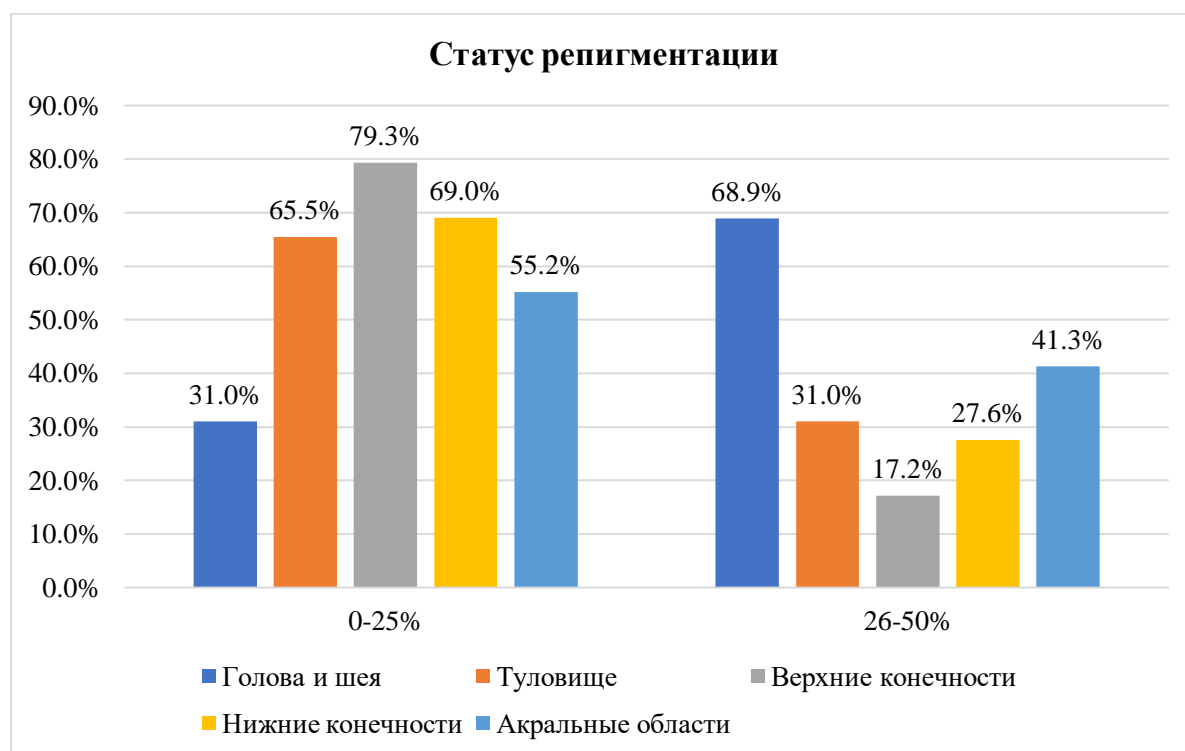


Рисунок 22 - Распределение пациентов группы контроля (n=29) в зависимости от статуса репигментации при различной локализации поражения кожи

На следующем этапе нашего исследования для оценки взаимосвязи статуса репигментации от локализации поражения кожи после процедуры МН был

проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 15.

Как представлено в таблице 15, была установлена прямая корреляционная зависимость средней степени выраженности между репигментацией 26-50% и локализацией поражения на верхних ( $r=0,69$ ) и нижних конечностях ( $r=0,68$ ).

Документирована прямая корреляционная зависимость сильной степени выраженности между репигментацией 51-75% локализацией поражения на участках головы и шеи ( $r=0,78$ ).

Таблица 15 - Взаимосвязь ( $r$ ) между локализацией поражения кожи и результатами лечения пациентов после МН

Локализация	Статус репигментации		
	26-50%	51-75%	76-100%
Голова и шея	0,48	0,78	0,32
Верхние конечности	0,69	0,22	0,30
Туловище	0,45	0,20	0,18
Акральные области	0,42	0,25	0,22
Нижние конечности	0,68	0,30	0,26

Примечание:  $r$  – взаимосвязь между событиями была рассчитана при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Вывод, лучший ответ на процедуру микронидлинга был документирован на участках головы и шеи – у наибольшей доли пациентов (41,2%,  $n=7$ ) было документировано хорошее улучшение (репигментация 51-75%). На участках туловища, верхних и нижних конечностях и акральных областях наибольшее

количество пациентов имели умеренное улучшение (26-50 %). Была установлена прямая корреляционная зависимость средней степени выраженности между репигментацией 26-50% и локализацией поражения на верхних ( $r=0,69$ ) и нижних конечностях ( $r=0,68$ ). Документирована прямая корреляционная зависимость сильной степени выраженности между репигментацией 51-75% локализацией поражения на участках головы и шеи ( $r=0,78$ ).

### **3.4 Оценка динамики показателей мексаметрии у больных витилиго**

До и после исследования нами был оценен уровень меланина у больных витилиго с помощью аппарата CutometerMPA 580 SK electronic (Германия) с применением насадки Mexameter MX 18.

На первом этапе был проведен сравнительный анализ между двумя группами терапии: группа 1 – микронидлинг + УФБ-311 нм + Такролимус; группа 2 – УФБ-311 нм + Такролимус.

Результаты анализа показали, что статистически достоверные различия средних значений мексаметрии (концентрации меланина) между группами возникают только после лечения вне зависимости от локализации очага витилиго. Значения мексаметрии до лечения и в неизменной коже на всех областях статистически достоверно не различаются между группами.

До и после лечения разница ( $\Delta$ ) средних значений мексаметрии статистически достоверно выше в первой группе (87 единиц) (во всех исследуемых областях, в среднем), во второй группе около 35 единиц. Аналогично, при сравнении разницы ( $\Delta$ ) средних значений мексаметрии после терапии и в неизменной коже выявлено, что в первой группе значения статистически достоверно ниже и составляют порядка 27 единиц, в то время как во второй группе – 85,67 единиц, то есть в первой группе уровень меланина после использования терапии более приближен к уровню в неизменной коже. Все выявленные различия статистически достоверны.

В первой группе после лечения показатели мексаметрии увеличиваются более чем в два раза. В зависимости от локализации очага витилиго оценки варьируют от 1,72 (в подмышечной области и на конечностях) до 4,21 (на кистях и стопах). Во второй группе показатели мексаметрии увеличиваются в 1,47 раз.

На следующем этапе была изучена динамика показателей мексаметрии до и после лечения в зависимости от локализации очагов витилиго.

В первой группе концентрация меланина в очагах витилиго колебалась от 0 до 160 единиц в зависимости от локализации. После лечения концентрация меланина в разных очагах варьировала от 49 до 404 единиц. В здоровой коже концентрация меланина колебалась от 78 до 391 единиц (Рисунок 23, Таблица 16, 17).

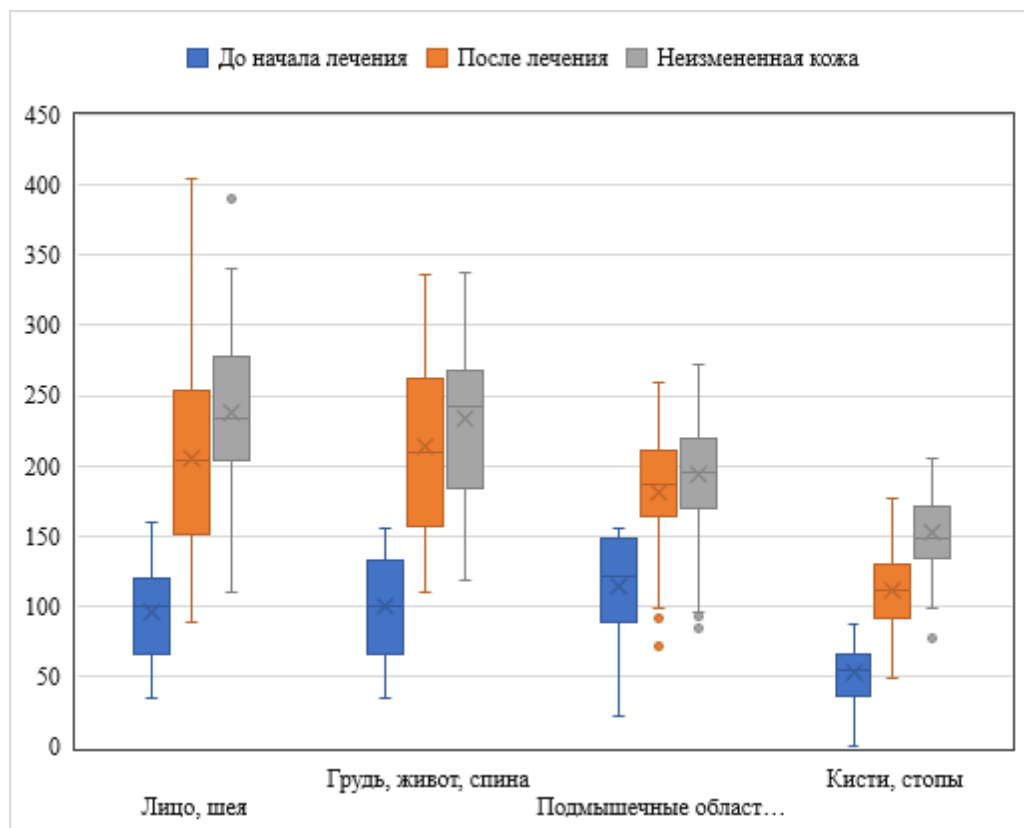


Рисунок 23 - Уровень меланина в очагах витилиго до и после лечения и в непораженной коже в первой группе

Таблица 16 - Показатели меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до начала лечения в первой группе

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	96,27 ± 34,01	238,58 ± 55,19
Грудь, живот, спина	99,68 ± 34,50	233,61 ± 55,60
Подмышечные области, нижние конечности	114,56 ± 35,75	193,49 ± 44,31
Запястья, кисти, стопы	52,77 ± 19,08	153,10 ± 29,91

Таблица 17 - Динамика показателей меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до и после лечения в первой группе

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго (до лечения)	Уровень меланина в очаге витилиго (после лечения)	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	96,27 ± 34,01	204,93 ± 71,80	238,58 ± 55,19
Грудь, живот, спина	99,68 ± 34,50	213,81 ± 61,6	233,61 ± 55,60
Подмышечные области, нижние конечности	114,56 ± 35,75	180,77 ± 38,61	193,49 ± 44,31
Запястья, кисти, стопы	52,77 ± 19,08	111,87 ± 31,47	153,10 ± 29,91

Во второй группе концентрация меланина в очагах витилиго колебалась от 23 до 166 единиц в зависимости от локализации. После лечения концентрация меланина в разных очагах варьировала от 41 до 202 единиц. В здоровой коже концентрация меланина колебалась от 92 до 350 единиц (Рисунок 24, Таблица 18, 19).

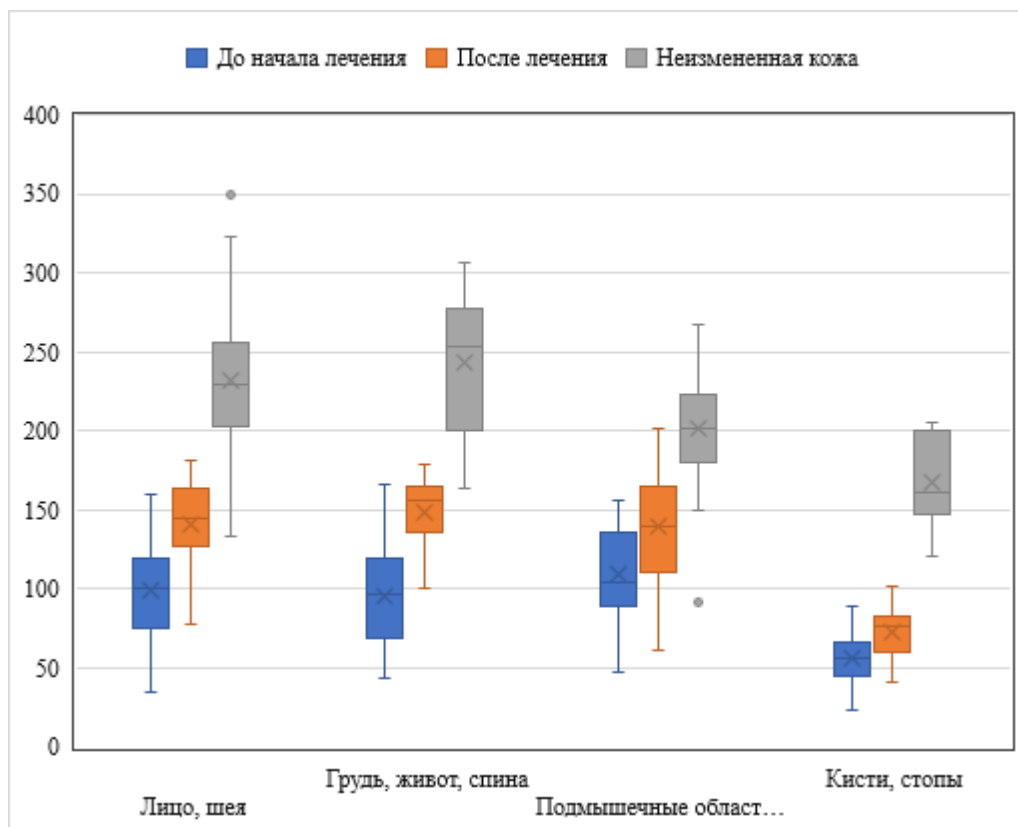


Рисунок 24 - Уровень меланина в очагах витилиго до и после лечения и в непораженной коже во второй группе

Таблица 18 - Показатели меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до начала лечения во второй группе

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	98,85 ± 31,77	231,79 ± 51,09
Грудь, живот, спина	95,50 ± 30,75	243,97 ± 44,90
Подмышечные области, нижние конечности	109,43 ± 31,47	201,33 ± 38,07
Запястья, кисти, стопы	56,27 ± 17,37	167,39 ± 27,97

Таблица 19 - Динамика показателей меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до и после лечения во второй группе

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго (до лечения)	Уровень меланина в очаге витилиго (после лечения)	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	98,85 ± 31,77	141,39 ± 26,87	231,79 ± 51,09
Грудь, живот, спина	95,50 ± 30,75	148,80 ± 22,19	243,97 ± 44,90

## Продолжение Таблицы 19

Подмышечные области, нижние конечности	109,43 ± 31,47	139,44 ± 33,47	201,33 ± 38,07
Запястья, кисти, стопы	56,27 ± 17,37	72,20 ± 15,16	167,39 ± 27,97

В обеих группах лечения обнаружены статистически достоверные изменения показателей мексаметрии до и после лечения во всех исследуемых областях.

Более значительные изменения средних значений мексаметрии вне зависимости от локализации очага витилиго наблюдаются в первой группе (Рисунок 25).

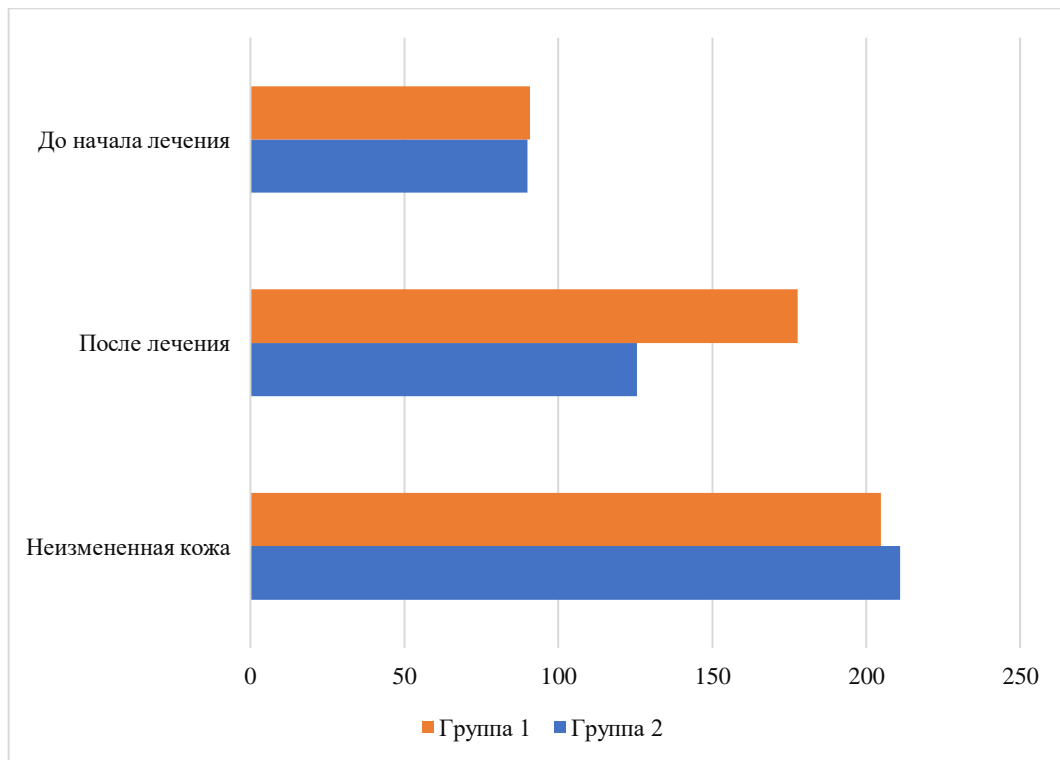


Рисунок 25 – Динамика показателей мексаметрии до и после терапии в разных группах лечения

Сравнение средних значений показателей мексаметрии в очагах с разной локализацией показало, что статистически достоверные различия концентрации меланина наблюдались как до лечения, так и после, а также и в здоровой коже в

обеих группах. Разница ( $\Delta$ ) значений показателей мексаметрии до и после лечения также статистически различается между очагами витилиго с разной локализацией (Рисунок 26-29).

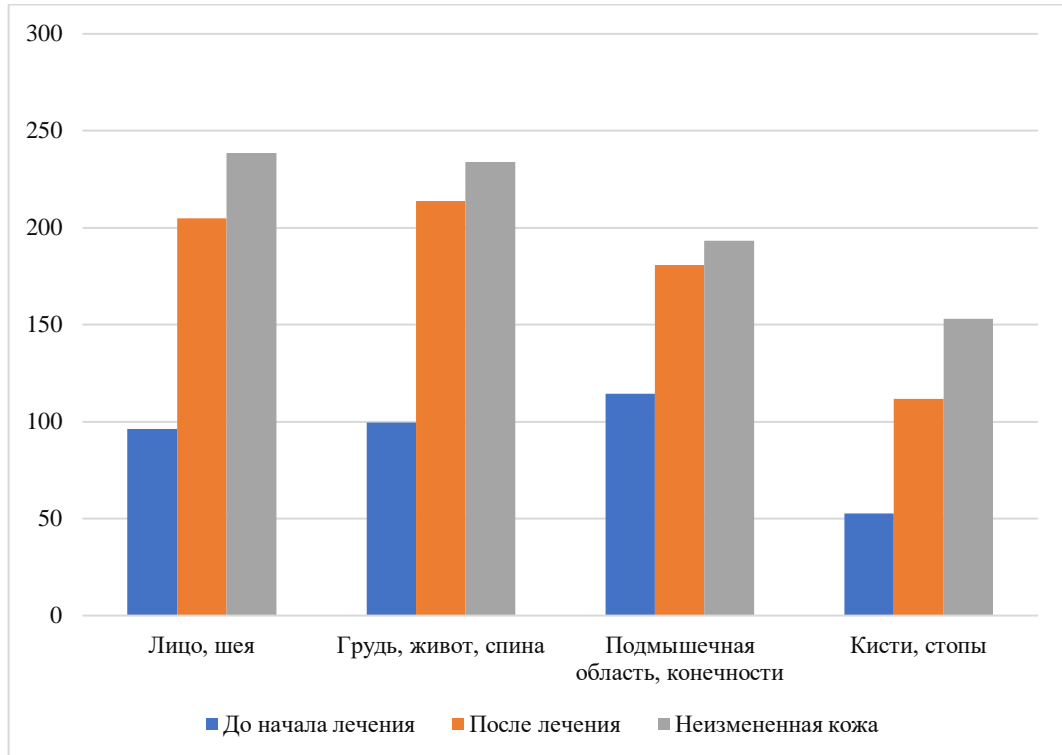


Рисунок 26 - Динамика показателей мексаметрии до и после терапии в очагах витилиго с разной локализацией (группа 1)

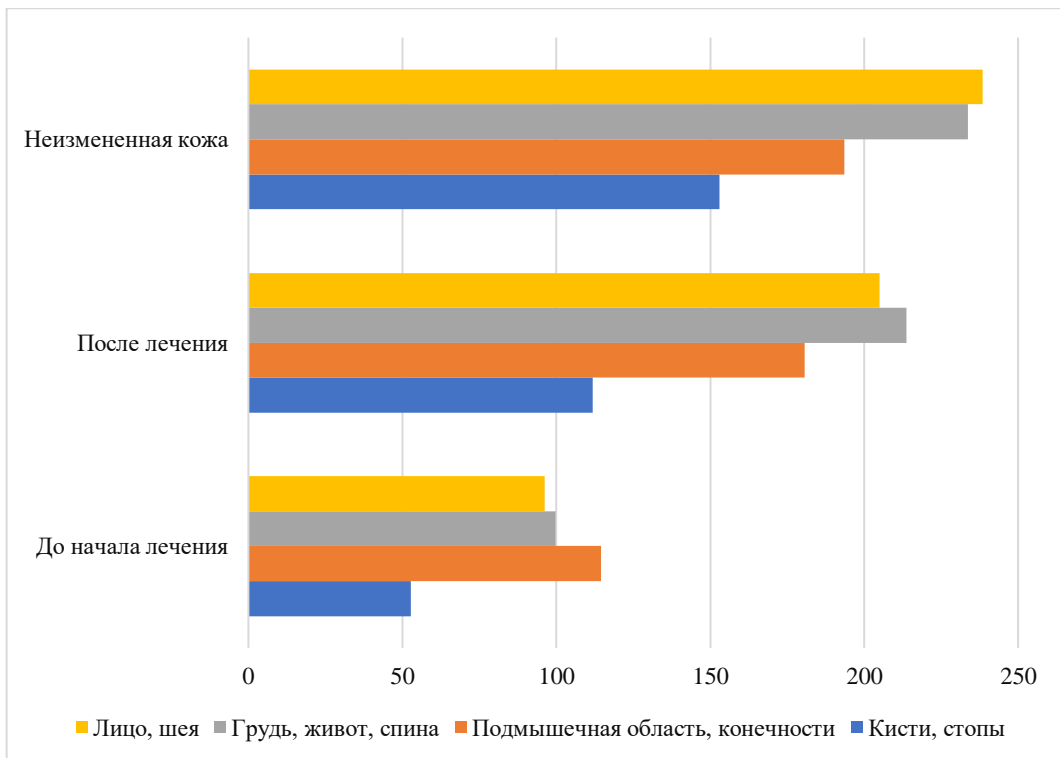


Рисунок 27 - Динамика показателей мексаметрии до и после терапии в очагах витилиго с разной локализацией (группа 1)

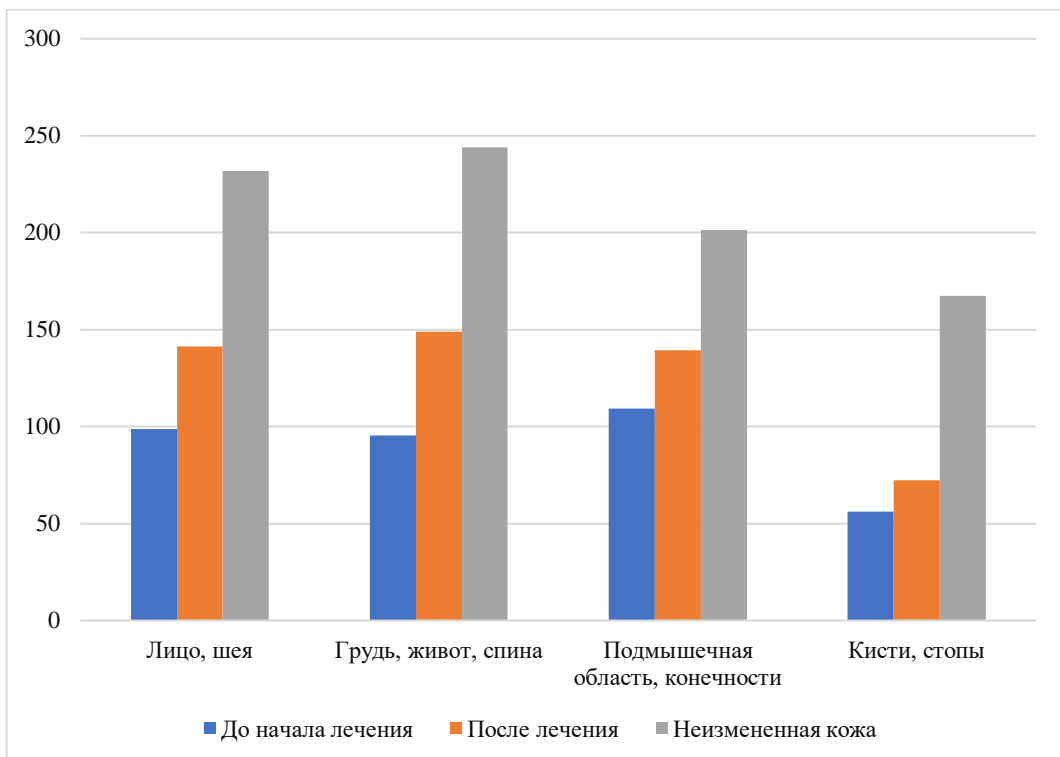


Рисунок 28 - Динамика показателей мексаметрии до и после терапии в очагах витилиго с разной локализацией (группа 2)

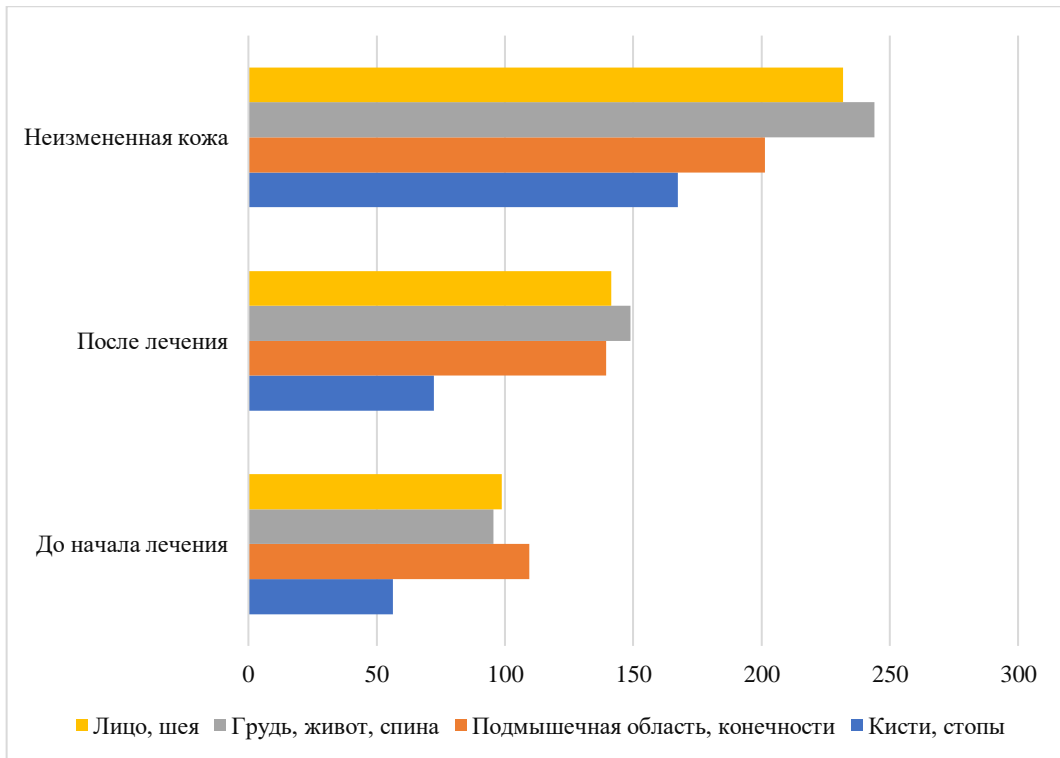


Рисунок 29 - Динамика показателей мексаметрии до и после терапии в очагах витилиго с разной локализацией (группа 2)

Наиболее высокие концентрации меланина до лечения наблюдались в подмышечной области и на нижних конечностях (114,56 и 109,43 единиц в первой и второй группе соответственно), а самые низкие значения – на кистях и стопах (52,77 и 56,27 единиц в первой и второй группе соответственно). Наиболее высокие концентрации меланина после лечения наблюдались на груди, животе и спине (213,81 и 148,80 единиц в первой и второй группе соответственно), а самые низкие значения – на кистях и стопах (111,87 и 72,20 единиц в первой и второй группе соответственно).

Наибольшее увеличение концентрации меланина в результате терапии в первой группе наблюдалось в области груди, живота и спины (на 114,13 и на 53,30 единиц в первой и второй группе соответственно) по сравнению с другими областями, наименьшее – на коже кистей и стоп (на 59,1 и 15,93 единицы в первой и второй группе соответственно).

Таким образом, комбинированная методика с применением микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и Такролимуса показала достоверно более высокое повышение уровня меланина, клинически выражавшееся в репигментации очагов,

по сравнению с группой контроля, получавшей только УФБ-терапию 311 нм и Такролимус. Также было обнаружено, что на терапию лучше реагируют участки витилиго в области груди, живота и спины, а меньше – на кистях и стопах.

### 3.5 Результаты дерматоскопии

Одной из поставленных задач нашего исследования являлось также проведение дерматоскопии очагов витилиго до и после лечения. Все пациенты исследования были обследованы с помощью цифрового дерматоскопа FotoFinder (Германия) по стандартной методике с определением значимых дерматоскопических паттернов.

Мы исследовали больных только со стабильной формой заболевания, поэтому мы оценивали такие дерматоскопические паттерны, как перифолликулярная депигментация, внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, телеангиэктазии, атрофия, перифолликулярная пигментация. Также важным критерием отбора пациентов было отсутствие таких паттернов, как феномен микро-Кебнера и сателлитов, которые свидетельствуют о нестабильной форме заболевания. Анализ данных показателей проводился в %.

Результаты показали, что до начала терапии определялись такие феномены, как перифолликулярная депигментация (100%), резкие границы (29,5%), телеангиэктазии (42,3%), атрофия (33,3%), перифолликулярная пигментация (50%). После лечения: внутриочаговая/краевая гиперпигментация (100%), резкие границы (100%), внутри/периочаговая эритема (80,8%), телеангиэктазии (57,7%). Такие феномены, как феномен микро-Кебнера и сателлиты не определялись (Таблица 20).

Таблица 20 – Анализ дерматоскопических паттернов при витилиго до и после лечения

Дерматоскопический паттерн	До лечения, %	После лечения, %
Перифолликулярная депигментация	100	0
Внутриочаговая/краевая гиперпигментация	0	100
Резкие границы	29,5	100
Внутри/периочаговая эритема	0	80,8
Телеангиэктазии	42,3	57,7
Атрофия	33,3	0
Перифолликулярная пигментация	50	0
Феномен микро-Кебнера	0	0
Сателлиты	0	0

Также мы оценивали статистически значимые различия с помощью теста МакНемара до и после лечения. В ходе анализа выяснилось, что различия до и после лечения по таким критериям, как перифолликулярная депигментация, внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, перифолликулярная пигментация были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Также статистически значимым результатом до и после лечения был такой показатель, как атрофия ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий до и

после лечения по такому признаку, как телеангиэктазии нам не удалось выявить ( $p=0,958$ ) (Рисунок 30).

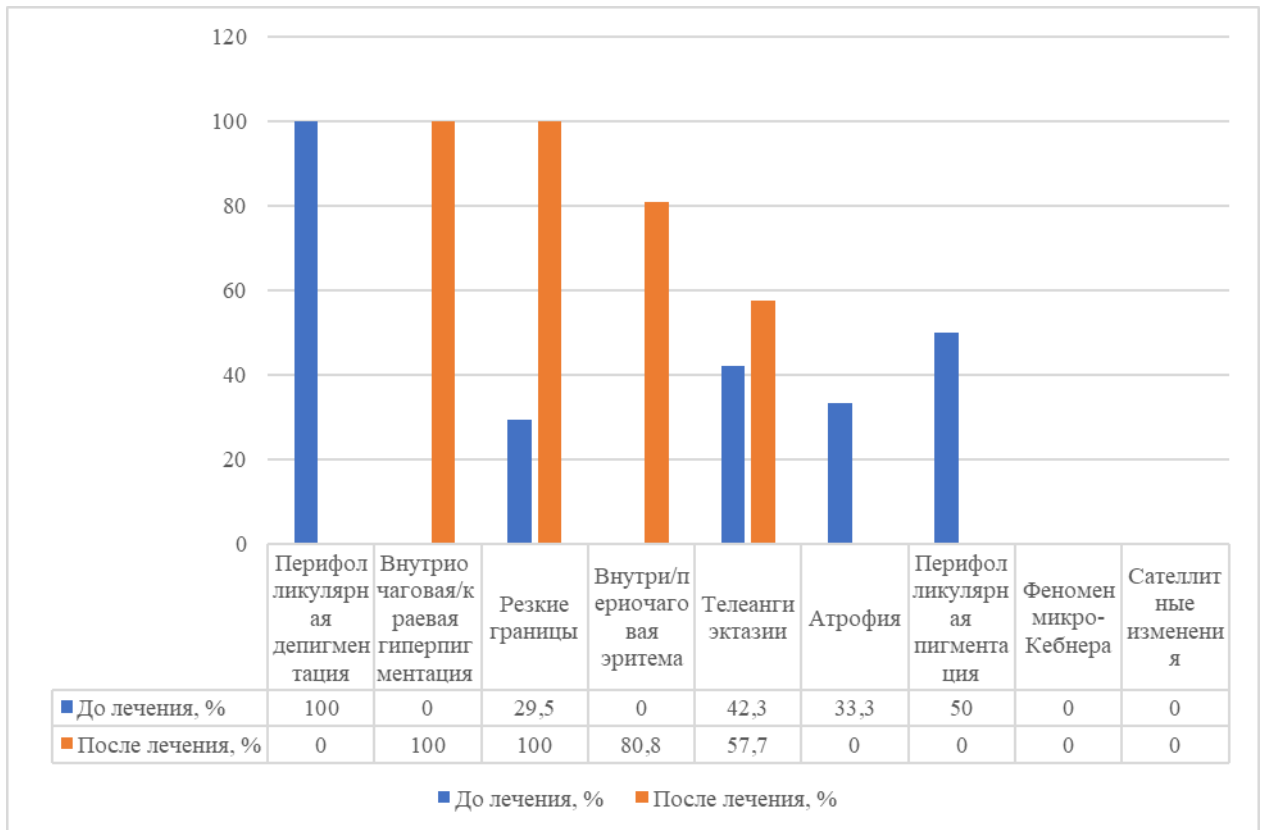


Рисунок 30 – Результаты корреляционного анализа дерматоскопических паттернов до и после проведенного лечения

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при стабильной стадии витилиго, сопровождающейся клинически репигментацией очагов, наиболее часто встречаются такие паттерны, как внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, а такие паттерны, как перифолликулярная депигментация и перифолликулярная пигментация при репигментации очагов отсутствуют. Таким образом, дерматологу это может позволить объективно оценить ответ на проводимую терапию и, при необходимости, скорректировать план лечения.

### 3.6 Оценка влияния результатов терапии витилиго на качество жизни пациентов

Согласно разработанному дизайну исследования пациентам подгруппы А основной группы после курса МН для достижения лучшего психологического эффекта было проведено последовательное введение камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи. И после окончания проведенного комплекса терапии был проведен сравнительный анализ Дерматологического индекса качества жизни в группах исследования, а также с целью оценки влияния витилиго на различные аспекты жизнедеятельности всем пациентам было проведено анкетирование по специально разработанной анкете.

При оценке дерматологического индекса качества жизни у обследованных после проведенного лечения было установлено, что его значение у пациентов подгруппы Б колебалось от 5 до 12 баллов и в среднем составляло –  $9,6 \pm 0,3$  балла, в подгруппе А –  $7,0 \pm 0,3$  балла (от 3 до 9 баллов) и у больных контрольной группы –  $18,2 \pm 0,4$  балла (от 14 до 24 баллов), что представлено на рисунке 31.

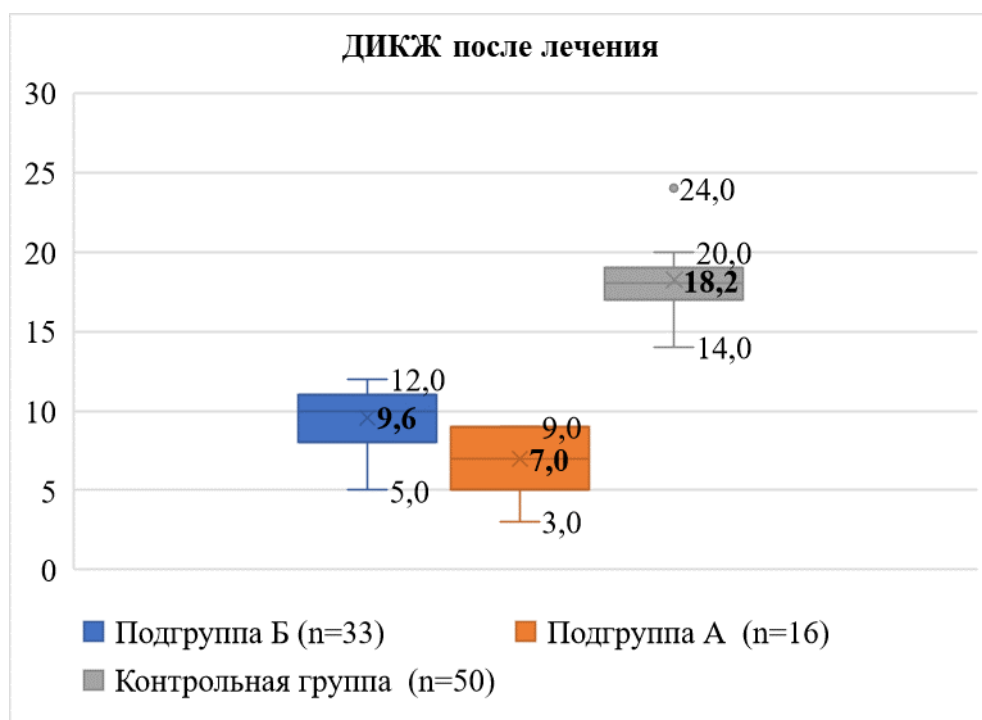


Рисунок 31 - Распределение дерматологического индекса качества жизни у пациентов с витилиго в группах исследования после лечения

В таблице 21 представлены результаты сравнительного анализа среднего значения ДИКЖ до и после лечения в группах исследования.

Таблица 21 - ДИКЖ ( $M \pm m$ , баллы) до и после лечения в группах исследования

ДИКЖ	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=29)
	Подгруппа Б (n=33)	Подгруппа А (n=16)	
До лечения	$20,8 \pm 0,2$	$19,9 \pm 1,1$	$22,4 \pm 0,1$
После	$9,6 \pm 0,3^{*} \cdot **$	$7,0 \pm 0,3^{**}$	$18,2 \pm 0,4^{*}$

Примечание: \* - достоверность различий ( $<0,05$ ) относительно показателя у пациентов Подгруппы А после лечения (рассчитана при помощи критерия Манна-Уитни)  
 \*\* - достоверность различий ( $<0,05$ ) относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи критерия Уилкоксона)

Средние показатели ДИКЖ после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы ( $9,6 \pm 0,3$  балла) и подгруппы А ( $7,0 \pm 0,3$  балла) соответствовали значениям «умеренное влияние заболевания на качество жизни» и были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже исходного уровня ( $20,8 \pm 0,2$  балла и  $19,9 \pm 1,1$  балла), когда в группе контроля такой тенденции документировано не было ( $18,2 \pm 0,4$  балла и  $22,4 \pm 0,1$  балла).

При этом показатель ДИКЖ после лечения в подгруппе А основной группы был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении со значениями пациентов других групп исследования.

В таблице 22 представлен сравнительный анализ ответов на вопрос №1 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?». Пациенты подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще давали такие ответы, как «совсем нет» и «незначительно», по сравнению с другими группами исследования. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще

регистрировали ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений обследованных подгруппы А.

Таблица 22 - Структура ответов на вопрос №1 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>До лечения</i>						
Совсем нет	3	9,0	2	12,5	3	10,4
Незначительно	9	27,3	5	31,3	8	27,5
Сильно	15	45,5	7	43,7	13	44,8
Очень сильно	6	18,2	2	12,5	5	17,2
<i>После лечения</i>						
Совсем нет	6	18,2***	10	62,5*	5	17,2**
Незначительно	24	72,7***	6	37,5*	6	20,7
Сильно	3	9,1***	0	0	16	55,2**
Очень сильно	0	0,0	0	0	2	6,8**
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Таблица 23 состоит из анализа ответов на вопрос №2 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?». После лечения пациенты подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще давали ответ «совсем нет», в сравнении с другими группами. Больные подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще документировали ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 23 - Структура ответов на вопрос №2 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>До лечения</i>						
Совсем нет	2	6,0	0	0,0	1	3,4
Незначительно	9	27,3	5	31,2	8	27,6
Сильно	13	39,4	7	43,7	12	41,4
Очень сильно	9	27,3	4	25,0	8	27,5
<i>После лечения</i>						
Совсем нет	7	21,2***	10	62,5*	4	13,8***
Незначительно	14	42,4	6	37,5	6	20,7
Сильно	7	21,2***	0	0,0	13	44,8**
Очень сильно	5	15,2**	0	0,0	6	20,7***
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Сравнительный анализ ответов на вопрос №3 представлен в таблице 24 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?». Пациенты подгруппы А после лечения достоверно чаще отвечали «совсем нет» и «незначительно», по сравнению с показателями других групп. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявляли ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 24 - Структура ответов на вопрос №3 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>До лечения</i>						
Совсем нет	1	3,0	1	6,2	3	10,3
Незначительно	11	33,3	5	31,2	8	27,6
Сильно	12	36,3	6	37,5	11	37,9
Очень сильно	9	27,1	4	25,0	7	24,1
<i>После лечения</i>						
Совсем нет	9	27,3***	10	62,5**	4	13,8***
Незначительно	13	39,3	6	37,5	8	27,5
Сильно	7	21,2**	0	0,0	12	41,3
Очень сильно	4	12,1***	0	0,0	5	17,3
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Анализ ответов на вопрос №4 представлен в таблице 25 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы надевали?». Пациенты подгруппы А достоверно чаще был устанавливали ответ «совсем нет», в сравнении с показателями других групп. Пациенты подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 25 - Структура ответов на вопрос №4 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>До лечения</i>						

Продолжение Таблицы 25

Совсем нет	2	6,0	2	12,5	2	6,9
Незначительно	7	21,2	3	18,7	6	20,7
Сильно	12	36,4	5	31,3	10	34,4
Очень сильно	12	36,4	6	37,5	11	37,9
<b>После лечения</b>						
Совсем нет	4	12,1***	7	43,8*	2	6,8***
Незначительно	14	42,4*	9	56,2*	10	34,5
Сильно	15	45,5**	0	0,0	12	41,4***
Очень сильно	0	0,0**	0	0,0	5	17,2***
Примечание: * - достоверность различий ( $<0,05$ ) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий ( $<0,05$ ) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Анализ ответов на вопрос №5 отмечен в таблице 26 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или занятия на досуге?» у пациентов групп исследования. После проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p<0,05$ ) чаще документированы ответы «совсем нет» и «незначительно», в сравнении с показателями группы контроля. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p<0,05$ ) чаще констатировали ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 26 - Структура ответов на вопрос №5 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>До лечения</b>						
Совсем нет	1	3,0	1	6,2	2	6,8
Незначительно	8	24,2	4	25,0	6	20,6
Сильно	10	30,3	4	25,0	9	31,0

Продолжение Таблицы 26

Очень сильно	12	36,4	6	37,5	10	34,6
Ко мне это не относится	2	6,1	1	6,2	2	6,9
<b>После лечения</b>						
Совсем нет	6	18,2*	5	31,3	2	6,8**
Незначительно	13	39,4	10	62,5	6	20,7**
Сильно	10	30,3**	1	6,2	14	48,3**
Очень сильно	4	12,1**	0	0,0	6	20,7**
Ко мне это не относится	0	0,0	0	0,0	1	3,5*
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Оценка ответов на вопрос №6 представлены в таблице 27 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?». После проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявлен ответ «совсем нет», в сравнении с показателями группы контроля. А у больных группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще отмечали ответ «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 27 - Структура ответов на вопрос №6 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>До лечения</b>						
Совсем нет	1	3,0	2	12,5	2	6,8
Незначительно	5	15,2	2	12,5	5	17,3
Сильно	11	33,3	6	37,5	9	31,1

Продолжение Таблицы 27

Очень сильно	13	39,4	5	31,2	11	37,9
Ко мне это не относится	3	9,0	1	6,2	2	6,8
<b>После лечения</b>						
Совсем нет	8	24,2*	5	31,2*	3	10,3**
Незначительно	9	27,3	6	37,5*	7	24,1
Сильно	16	48,5	5	31,2	12	41,4
Очень сильно	0	0,0	0	0,0	5	17,2**
Ко мне это не относится	0	0,0	0	0,0	2	6,9
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Сравнительная оценка ответов на вопрос №7 отмечена в таблице 28 – «На протяжении последних 7 дней лишило ли Вас состояние Вашей кожи возможности работать или учиться?». После проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще констатирован ответ «нет» (80,0%) в сравнении с показателем группы контроля (58,0%).

Таблица 28 - Структура ответов на вопрос №7 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>До лечения</b>						
Нет	17	51,5	8	50,0	15	51,7
Да	13	39,4	7	43,8	12	41,4
Ко мне это не относится	3	9,0	1	6,2	2	6,9
<b>После лечения</b>						
Нет	21	63,6	12	75,0	16	55,2**

Продолжение Таблицы 28

Да	9	27,2	3	18,7*	10	34,5
Ко мне это не относится	3	9,0	1	6,3	3	10,3
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Сравнительный анализ ответов на вопрос №8 представлен в таблице 29 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером(-шей) или Вашими близкими друзьями или родственниками?» у пациентов групп исследования. После проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответ «совсем нет», в сравнении с показателем группы контроля. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявляли ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 29 - Структура ответов на вопрос №8 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>До лечения</i>						
Совсем нет	1	3,0	1	6,3	1	3,4
Незначительно	8	24,2	5	31,2	6	20,7
Сильно	15	45,5	6	37,5	13	44,8
Очень сильно	9	27,3	4	25,0	8	27,6
Ко мне это не относится	0	0,0	0	0,0	1	3,4

## Продолжение Таблицы 29

<i>После лечения</i>						
Совсем нет	11	33,3*	7	43,8*	2	6,9***
Незначительно	7	21,2	9	56,2	8	27,6
Сильно	15	45,5**	0	0,0	12	41,4**
Очень сильно	0	0,0	0	0,0	6	20,6**
Ко мне это не относится	0	0,0	0	0,0	1	3,4
Примечание: * - достоверность различий ( $<0,05$ ) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий ( $<0,05$ ) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Анализ ответов на вопрос №9 пациентов всех групп – в таблице 30 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было сексуальных проблем?». Больные подгруппы А достоверно чаще давали ответ «совсем нет», по сравнению с показателями других групп. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p<0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 30 - Структура ответов на вопрос №9 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>До лечения</i>						
Совсем нет	2	6,0	0	0,0	0	0,0
Незначительно	7	21,2	4	25,0	6	20,7
Сильно	15	45,5	7	43,8	14	48,3

Продолжение Таблицы 30

Очень сильно	9	27,3	4	25,0	9	31,0
Ко мне это не относится	0	0,0	1	6,2	0	0,0
<b>После лечения</b>						
Совсем нет	4	12,1***	5	31,2	2	6,9***
Незначительно	12	36,4	9	56,3	10	34,5
Сильно	17	51,5**	2	12,5	11	37,9**
Очень сильно	0	0,0	0	0,0	6	20,7**
Ко мне это не относится	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Сравнительный анализ ответов на вопрос №10 отмечен в таблице 31 – «На протяжении последних 7 дней насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время. Больные подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще давали ответы «совсем нет» и «незначительно» по сравнению с показателями других групп. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и «очень сильно», относительно значений, обследованных подгруппы А.

Таблица 31 - Структура ответов на вопрос №10 у обследованных

Результаты анкетирования	Подгруппа Б (n=33)		Подгруппа А (n=16)		Группа контроля (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>До лечения</b>						
Сильно	16	48,5	7	43,8	14	48,3

Продолжение Таблицы 31

Очень сильно	14	42,4	8	50,0	14	48,3
Ко мне это не относится	3	9,0	1	6,2	1	3,4
<b>После лечения</b>						
Сильно	10	30,3**	1	6,2*	13	44,8**
Очень сильно	8	24,2***	2	12,5*	13	44,8**
Ко мне это не относится	15	45,5***	13	81,3*	3	10,3***
Примечание: * - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя до лечения (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						
** - достоверность различий (<0,05) показателя относительно показателя подгруппы А (рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента)						

Частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы (n=33) отмечена на рисунке 32.



Рисунок 32 - Частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы (n=33)

Достоверности различий частоты «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы (n=33) выявлено не было.

На рисунке 33 представлена частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы А (n=16).



Рисунок 33 - Частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы А (n=16)

Обращает внимание, что после проведенного лечения у пациентов подгруппы А при использовании камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи удалось достичь достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения частоты «сильного и очень сильного» влияния витилиго на социальную жизнь или занятия на досуге, занятия спортом, сексуальную жизнь и возможность учиться/работать. А также ни один из респондентов этой группы после завершения курса терапии не отметил «сильного и очень сильного» влияния витилиго на смущение или неловкость из-за состояния кожи, выбор одежды, проблемы с партнером или близкими друзьями/родственниками.

На рисунке 34 представлена частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов группы контроля (n=29).



Рисунок 34 - Частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов группы контроля (n=29)

Достоверности различий частоты «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов группы контроля (n=29) выявлено не было.

**Вывод,** было установлено что средние показатели ДИКЖ после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы ( $9,6 \pm 0,3$  балла) и подгруппы А ( $7,0 \pm 0,3$  балла) соответствовали значениям «умеренное влияние заболевания на качество жизни» и были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже исходного уровня ( $20,8 \pm 0,2$  балла и  $19,9 \pm 1,1$  балла), когда в группе контроля такой тенденции документировано не было ( $18,2 \pm 0,4$  балла и  $22,4 \pm 0,1$  балла). При этом показатель ДИКЖ после лечения в подгруппе А был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении со значениями других групп исследования. По данным анкетирования

по специально разработанной анкете, использованной для оценки влияния витилиго на различные аспекты жизнедеятельности, после проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще документированы ответы «совсем нет» и/или «незначительно» на большинство вопросов опросника по сравнению с другими группами. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и/или «очень сильно», относительно значений подгруппы Б.

Обращает внимание, что после проведенного лечения у пациентов подгруппы А ( $n=16$ ) при использовании камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи удалось достичь достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения частоты «сильного и очень сильного» влияния витилиго на социальную жизнь или занятия на досуге, занятия спортом, сексуальную жизнь и возможность учиться/работать. А так же ни один из респондентов этой группы после завершения курса терапии не отметил «сильного и очень сильного» влияния витилиго на смущение или неловкость из-за состояния кожи, выбор одежды, проблемы с партнером или близкими друзьями/родственниками. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи для комплексного лечения витилиго с целью уменьшения его психологического бремени.

**Таким образом,** в результате проведенного лечения при контроле через 2 месяца у большинства пациентов после МН (67,3%) было констатировано умеренное улучшение (репигментация 26-50%), что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя группы контроля (10,3%). При этом, у больных группы контроля преобладала репигментация 0-25%, что составляло 82,7% случаев. У пациентов основной группы через 2 месяца от начала лечения (8 процедур) было документировано хорошее улучшение (репигментация 51-75 %) в 26,5% случаев, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя контроля (6,9%). Хорошее и отличное улучшение статуса репигментации через 5 месяцев от начала лечения после МН составило 40,8%, в группе контроля - 6,9%. Обращает внимание, что после 16-ти процедур микронидлинга количество пациентов с репигментацией 26-

50% достоверно сократилось вдвое в сравнении с результатами после 8-ми процедур (32,6% и 67,3% соответственно,  $p < 0,05$ ), за счет увеличения доли пациентов с репигментацией 51-75% (с 26,5% до 40,8%), а также появления контингента с отличным улучшением состояния кожи (26,5%).

Лучший ответ на процедуру микронидлинга был документирован на участках головы и шеи – у наибольшей доли пациентов (41,2%,  $n=7$ ) было документировано хорошее улучшение (репигментация 51-75%). На участках туловища, верхних и нижних конечностях и акральных областях наибольшее количество пациентов имели умеренное улучшение (26-50 %). Была установлена прямая корреляционная зависимость средней степени выраженности между репигментацией 26-50% и локализацией поражения на верхних ( $r=0,69$ ) и нижних конечностях ( $r=0,68$ ). Документирована прямая корреляционная зависимость сильной степени выраженности между репигментацией 51-75% локализацией поражения на участках головы и шеи ( $r=0,78$ ).

Средние показатели ДИКЖ после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы ( $9,6 \pm 0,3$  балла) и подгруппы А ( $7,0 \pm 0,3$  балла) соответствовали значениям «умеренное влияние заболевания на качество жизни» и были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже исходного уровня ( $20,8 \pm 0,2$  балла и  $19,9 \pm 1,1$  балла), когда в группе контроля такой тенденции документировано не было ( $18,2 \pm 0,4$  балла и  $22,4 \pm 0,1$  балла). При этом показатель ДИКЖ после лечения в подгруппе А был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении со значениями других групп исследования. По данным анкетирования по специально разработанной анкете, использованной для оценки влияния витилиго на различные аспекты жизнедеятельности, после проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще документированы ответы «совсем нет» и/или «незначительно» на большинство вопросов опросника, в сравнении с показателями других групп исследования. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и/или «очень сильно», относительно значений подгруппы Б.

Обращает внимание, что после проведенного лечения у пациентов подгруппы А (n=16) при использовании камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи удалось достичь достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения частоты «сильного и очень сильного» влияния витилиго на социальную жизнь или занятия на досуге, занятия спортом, сексуальную жизнь и возможность учиться/работать. А также ни один из респондентов этой группы после завершения курса терапии не отметил «сильного и очень сильного» влияния витилиго на смущение или неловкость из-за состояния кожи, выбор одежды, проблемы с партнером или близкими друзьями/родственниками. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи для комплексного лечения витилиго с целью уменьшения его психологического бремени.

### **3.7 Оценка безопасности применения микронидлинга и микропигментации для лечения витилиго**

Все 78 пациентов, включенных в исследование, успешно завершили назначенный нами курс терапии. Ни у одного из 78 пациентов не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, из-за которых было бы необходимо исключить участника из исследования. На фоне проводимой фототерапии у некоторых больных была зафиксирована легкая фототоксическая эритема, которая проявлялась легким покраснением кожи в очагах витилиго и проходившая самостоятельно в течение нескольких часов после процедуры. Некоторые пациенты сообщали о возникновении сухости кожи, в таком случае назначались увлажняющие крема (эмоленты), устраняющие дискомфорт.

Некоторые пациенты, проходившие процедуру микронидлинга, предъявляли такие жалобы, как раздражение и покраснение кожи, отек, дискомфорт, сухость и/или шелушение кожи в месте проведения процедуры. Данные побочные эффекты имели временный характер, проходили самостоятельно в течение нескольких дней после микронидлинга.

Пациенты, проходившие процедуру микропигментации (камуфляжа), могли отмечать локальную отечность в месте проведения процедуры, а также гиперемию, данные явления также носили временный характер, проходили самостоятельно в течение нескольких дней.

Несмотря на возникновение побочных эффектов, все они были временными и не привели к исключению пациентов из исследования, в результате чего все участники были включены в окончательный анализ. Это свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности комбинированной методики, включавшей микронидлинг, УФВ-терапию с длиной волны 311 нм и Такролимус, а также процедуру микропигментации. Благодаря тщательному контролю за состоянием пациентов и своевременному устранению побочных эффектов нам удалось добиться высокой степени приверженности лечению и полного завершения курса терапии всеми участниками группы комбинированной терапии.

### **3.8 Клинические примеры**

Представляем клинический случай *пациента Ю., 25 лет*, который обратился в клинику с жалобами на участки депигментации на коже рук, появившиеся 5 лет назад. Сопутствующей патологией не страдает. Семейный и аллергоanamнез не отягощены. Начало заболевания ни с чем не связывает.

У мужчины констатировано поражение кожи обеих кистей и фаланг пальцев хронического характера. Высыпания представлены множественными депигментированными пятнами бледно-белого цвета с нечеткими границами неправильных очертаний, размерами до 5 см в диаметре (Рисунок 35).



Рисунок 35 - Множественные депигментированные пятна бледно-белого цвета с нечеткими границами неправильных очертаний, размерами до 5 см в диаметре, у *пациента Ю., 25 лет*

Пациенту был выставлен диагноз несегментарное витилиго, стационарная стадия и назначен следующий план лечения: 2 курса микронидлинга по 2 месяца с перерывом 3 месяца (в общей сложности 5 месяцев лечения). Один курс состоял из 16 процедур МН (после процедуры на кожу наносили мазь Такролимус 0.1%), после каждого сеанса МН проводили 3 сеанса УФБ-терапии (311 нм) в течение недели (Рисунок 36-38).



Рисунок 36 - Динамика лечения после 1-й процедуры МН , у *пациента Ю.*, 25 лет



Рисунок 37 - Динамика лечения после 5-й процедуры МН , у *пациента Ю.*, 25 лет



Рисунок 38 - Динамика лечения после 8-й процедуры МН , у *пациента Ю., 25 лет*

После заключительной процедуры микронидлинга отмечается репигментация на левой кисти до 70% и на правой до 75%. Высыпания стали практически цвета здоровых кожных покровов, границы сглажены (Рисунок 39, 40).



Рисунок 39 - Результаты лечения *пациента Ю., 25 лет* (репигментация 70%)



Рисунок 40 - Результаты лечения *пациента Ю.*, 25 лет (репигментация 75%)

*Пациент А.*, 36 лет, обратившийся в клинику с жалобами на высыпания на коже туловища слева впервые стал отмечать появление очагов витилиго на коже туловища 4 года назад. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, полиноз. Семейный анамнез не отягощен. Дебют ни с чем не связывает.

Локальный статус: высыпания представлены депигментированными пятнами бледно-розового цвета с четкими границами неправильных очертаний, размерами от 5 до 15 см в диаметре (Рисунок 41).



Рисунок 41 – Клиническая картина витилиго у *пациента А.* до начала лечения

Пациенту был выставлен диагноз несегментарное витилиго, стационарная стадия и назначен следующий план лечения: 2 курса микронидлинга по 2 месяца с перерывом 3 месяца (в общем 5 месяцев лечения). 1 курс состоял из 8 процедур МН, после каждого сеанса МН проводили 3 сеанса УФБ-терапии (311 нм) в течение недели с ежедневным нанесением мази Такролимус 0.1%.

Репигментация очага витилиго на 50% была после завершающей процедуры микронидлинга. (Рисунок 42, 43).

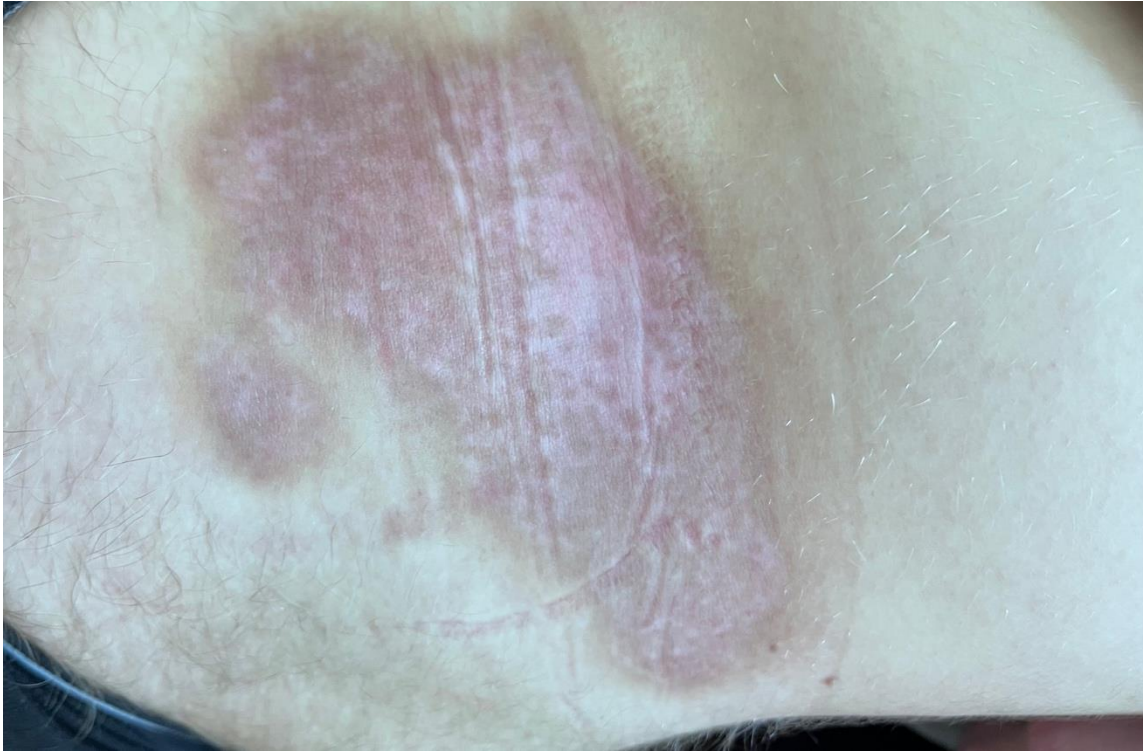


Рисунок 42 - Результаты лечения *пациента А.*, 36 лет (репигментация 50%)



Рисунок 43 - Результаты лечения *пациента А.*, 36 лет (репигментация 55%)

*Пациент Ш.*, 34 лет, обратился в клинику с жалобами на высыпания на коже рук, которые впервые отметил 3 года назад. Хронические патологии:

дискинезия желчевыводящих путей. Семейный анамнез и аллергоанамнез не отягощены.

У мужчины констатировано поражение кожи тыльной поверхности кистей рук, фаланг пальцев и в области начала предплечья обеих верхних конечностей хронического характера, высыпания характеризуются депигментированными пятнами белого цвета с четкими границами неправильных очертаний, размерами от 0,5 до 7 см в диаметре. Пациенту был выставлен диагноз несегментарное витилиго, стационарная стадия и назначен следующий план лечения: 2 курса микронидлинга по 2 месяца с перерывом 3 месяца (в общем 5 месяцев лечения). Один курс состоял из 8 процедур МН, после каждого сеанса МН проводили 3 сеанса УФБ-терапии (311 нм) в течение недели с ежедневным нанесением мази Такролимус 0.1%. Репигментация 30-35% отмечалась после завершения курса микронидлинга.

Также больному было проведено эстетическое камуфлирование пораженных участков кожи. Динамика изменения витилиго у данного пациента после процедуры камуфлирования представлена на рисунках 44, 45.

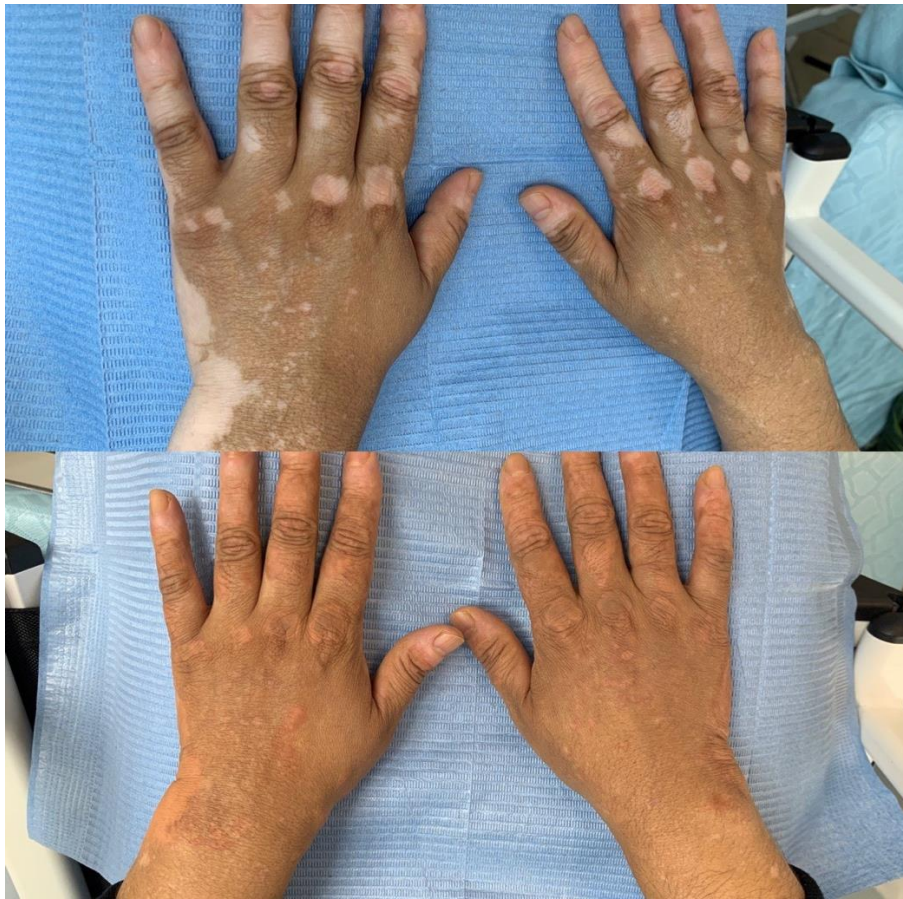


Рисунок 44 - Результаты лечения *пациента Ш.*, 34 лет, 1-й день после эстетического камуфлирования



Рисунок 45 - Результаты лечения *пациента Ш.*, 34 лет, 1-й день после эстетического камуфлирования

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витилиго — это наиболее распространённое депигментирующее заболевание кожи, характеризующееся появлением молочно-белых пятен, различной формы и размеров. Современные исследования связывают витилиго с аутоиммунными процессами, генетическими факторами, воздействием окружающей среды, а также метаболическим и окислительным стрессом.

Лечение витилиго остаётся сложной задачей. Основные методы включают фототерапию УФБ 311 нм, местные и системные иммунодепрессанты, хирургические вмешательства. Персонализированный подход к терапии учитывает возраст, фототип кожи, степень поражения и мотивацию пациента. Наиболее поддающиеся репигментации зоны — лицо, шея и туловище; устойчивыми остаются губы и конечности.

Витилиго оказывает значительное влияние на психологическое состояние пациентов из-за стигматизации и эстетических проблем. У больных часто наблюдаются депрессия и тревожность.

Микронидлинг предложен как перспективный метод лечения. Этот неинвазивный способ стимулирует репигментацию и эффективен в сочетании с другими методами терапии, такими как топические препараты, фототерапия, хирургические методы лечения. Однако стандартизированных схем применения микронидлинга, необходимых для получения высокой степени репигментации, на настоящий момент пока не разработано, что обуславливает актуальность настоящего исследования. Перспективным является дальнейшая разработка схем методик лечения и механизмов влияния дермапена на течение витилиго, а также всестороннее исследование по оценке эффективности данной методики, уровню комплаентности к данному виду терапии и уровню жизни у пациентов. [14]

Все вышесказанное указывает на то, что до сих существуют проблемы в назначении рациональных и безопасных схем терапии, влиянии данных методик на психологическую составляющую пациентов с витилиго, в связи с чем разработка методики комплексной терапии пациентов с витилиго комбинацией

микронидлинга и УФБ-терапии 311 нм с изучением ее клинической эффективности, безопасности и влияния на качество жизни были целью нашего исследования, так как на текущий момент еще не было проведено работ, посвященных применению данной схемы в современной дерматологии.

Одной из задач нашего исследования было разработать комбинированную методику микронидлинга с оценкой ее эффективности и безопасности, провести корреляционный анализ с группой монотерапии УФБ-311 нм.

Данная научно-исследовательская работа была проведена на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета и является проспективным когортным сравнительным открытым одноцентровым исследованием.

Мы провели комплексное углубленное клинико-дерматологическое обследование и лечение 78 пациентов с сегментарным витилиго, стабильной стадией в период с 2020 по 2023 гг. Средний возраст пациентов подгруппы Б основной группы составлял  $39,0 \pm 1,2$  года и варьировал от 25 лет до 60 лет. В подгруппе А средний возраст больных был на уровне  $40,1 \pm 0,8$  года (от 19 до 73 лет). Возраст обследованных контрольной группы варьировал от 20 до 67 лет (в среднем –  $37,9 \pm 1,6$  лет), что укладывается в данные мировой практики. [37]

Согласно данным литературы, лица обоих полов равноценно вовлечены, хотя женщины и девочки чаще обращаются на прием, возможно, из-за большего отрицательного социального воздействия, чем мужчины и мальчики. [23, 26, 37] В нашей работе количество мужчин и женщин также было примерно одинаковым, что укладывается в современные данные.

Диагноз витилиго, как правило, не вызывает затруднений и ставится клинически на основании обнаружения приобретенных, бесцветных, не шелушащихся, меловидно-белых пятен с четкими краями и расположением на различных участках кожного покрова. [47]

Кожа головы поражается более чем в 50% случаев. Наиболее часто поражается дерматом тройничного нерва. Следующими распространенными локализациями в порядке убывания частоты являются туловище, конечности,

конечности и шея [71], что также было диагностировано у обследованных нами больных. В нашем исследовании у пациентов подгруппы А основной группы, с наибольшей частотой (30,3%) участки витилиго были локализованы на обеих стопах и нижних конечностях (21,2 %), а также верхних конечностях (24,2%). У больных подгруппы Б, с наибольшей частотой (68,8%) участки витилиго были локализованы на нижних конечностях, а также туловище (43,8%). У обследованных контрольной группы, с наибольшей частотой (48,3%) участки витилиго были локализованы на обеих ладонях и верхних конечностях, а также нижних конечностях (44,8%).

С наибольшей частотой у пациентов подгруппы Б основной группы (42,4%) и подгруппы А (50,0%) было задокументировано, что размер участков витилиго составлял 5-10 см, у 44,0% пациентов группы контроля – до 5 см; во всех группах исследования преобладали пациенты с неправильной формой витилиго: подгруппа Б – 90,9%, подгруппа А – 81,3%, группа контроля – 69,0%. Также было отмечено, что во всех группах исследуемых пациентов преобладали четкие границы очагов витилиго: подгруппа Б – 60,6%, подгруппа А – 62,5%, группа контроля – 48,2%. Все вышеперечисленное подтверждает, что при витилиго могут отмечаться очаги различных размеров, форм и границ.

Эффективность процедуры микронидлинга оценивалась в виде клинической репигментации очагов витилиго. Сравнивался статус пигментации очагов до начала терапии, через 2 месяца (8 процедур МН), а также через 5 месяцев (16 процедур МН). Для оценки статуса репигментации были использованы следующие качественные ответы: легкое улучшение (репигментация 0-25 %), умеренное улучшение (26-50 %), хорошее улучшение (51-75 %), отличное улучшение (76-100 %).

В результате проведенного лечения при контроле через 2 месяца у большинства пациентов после комбинированной терапии с применением микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и такролимуса (67,3%) было констатировано умеренное улучшение (репигментация 26-50%), что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя группы контроля (10,3%). При этом, у

больных группы контроля преобладала репигментация 0-25%, что составляло 82,7% случаев.

У пациентов основной группы через 2 месяца от начала лечения (8 процедур) было документировано хорошее улучшение (репигментация 51-75 %) в 26,5% случаев, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше показателя контроля (6,9%).

Через 5 месяцев от начала лечения у большинства пациентов (40,8%) после комбинированной методики было установлено хорошее и отличное (26,5%) улучшение репигментации, в группе контроля (13,1%) у 6,9%.

Обращает внимание, что после 16-ти процедур микронидлинга количество пациентов с репигментацией 26-50% достоверно сократилось вдвое в сравнении с результатами после 8-ми процедур (32,6% и 67,3% соответственно,  $p < 0,05$ ), за счет увеличения доли пациентов с репигментацией 51-75% (с 26,5% до 40,8%), а также появления контингента с отличным улучшением состояния кожи (26,5%).

Полученные нами результаты согласовываются с данными литературы о том, что комбинированный метод терапии витилиго с применением микронидлинга дает достоверно лучший результат на процесс репигментации в сравнении с монотерапией. [68]

На следующем этапе нашего исследования мы изучили результат репигментации при различной локализации поражения кожи. Наиболее значимый ответ на процедуру микронидлинга был задокументирован на участках головы и шеи – у наибольшей доли пациентов (41,2%,  $n=7$ ) было документировано хорошее улучшение (репигментация 51-75%). На участках туловища, верхних и нижних конечностях и акральных областях наибольшее количество пациентов имели умеренное улучшение (26-50 %).

Была установлена прямая корреляционная зависимость средней степени выраженности между репигментацией 26-50% и локализацией поражения на верхних ( $r=0,69$ ) и нижних конечностях ( $r=0,68$ ). Документирована прямая корреляционная зависимость сильной степени выраженности между репигментацией 51-75% локализацией поражения на участках головы и шеи ( $r=0,78$ ).

Полученные нами результаты укладываются в данные литературы о том, что лучше всего на терапию реагируют участки витилиго на лице, шее, туловище и средних частях конечностей, тогда как губы и дистальные отделы конечностей являются более устойчивыми зонами. Репигментация первоначально проявляется перифолликулярно или по периферии очагов поражения. [31]

Также одной из задач нашего исследования было оценить уровень меланина в очагах витилиго с помощью мексаметрии, сравнить исследуемые показатели в группе комбинированной терапии (микронидлинг, УФБ-терапия 311 нм и такролимус) и в группе контроля (фототерапия УФБ-311 нм и такролимус).

На первом этапе был проведен сравнительный анализ между двумя группами терапии: группа 1 – микронидлинг + УФБ-311 нм + Такролимус; группа 2 – УФБ-311 нм + Такролимус. Достоверных различий значений мексаметрии между группами до лечения и в неизменной коже на всех областях обнаружено не было.

До и после терапии разница ( $\Delta$ ) средних значений мексаметрии статистически достоверно выше в основной группе (порядка 87 единиц, во всех исследуемых областях, средние значения), в группе контроля - около 35 единиц. Таким образом, в первой группе после лечения показатели мексаметрии увеличиваются более чем в два раза. Более значительные изменения средних значений мексаметрии вне зависимости от локализации очага витилиго наблюдаются в первой группе, что подтверждает тот факт, что комбинированная методика, включающая применение микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и такролимуса, показывает достоверно лучший результат и превосходит по эффективности монотерапию УФБ-311 нм [68], что клинически выражается в большей скорости проявления репигментации очагов, а практически может быть использовано для уменьшения количества фотопроцедур, что позволит пациентам уменьшить материальные затраты на лечения, улучшит психологическую составляющую и приверженность к терапии.

На следующем этапе была изучена динамика показателей мексаметрии до и после лечения в зависимости от локализации очагов витилиго. В зависимости от

локализации очага витилиго оценки варьируют от 1,72 (в подмышечной области и на конечностях) до 4,21 (на кистях и стопах). Во второй группе показатели мексаметрии увеличиваются в 1,47 раз.

Наиболее высокие концентрации меланина до лечения наблюдались в подмышечной области и на нижних конечностях (114,56 и 109,43 единиц в первой и второй группе соответственно), а самые низкие значения – на кистях и стопах (52,77 и 56,27 единиц в первой и второй группе соответственно). Наиболее высокие концентрации меланина после лечения наблюдались на груди, животе и спине (213,81 и 148,80 единиц в первой и второй группе соответственно), а самые низкие значения – на кистях и стопах (111,87 и 72,20 единиц в первой и второй группе соответственно).

Наибольшее увеличение концентрации меланина в результате терапии в первой группе наблюдалось в области груди, живота и спины (на 114,13 и на 53,30 единиц в первой и второй группе соответственно) по сравнению с другими областями, наименьшее – на коже кистей и стоп (на 59,1 и 15,93 единицы в первой и второй группе соответственно). Данные результаты укладываются в данные литературы, что участки в области туловища, груди, живота и спины лучше всего реагируют на лечение, по сравнению с участками в области кистей и стоп. [31]

Одной из поставленных задач нашего исследования являлось также проведение дерматоскопии очагов витилиго до и после терапии с определением наиболее значимых паттернов дерматоскопии. для чего все больные осматривались с применением цифрового дерматоскопа FotoFinder (Германия) по стандартной схеме. [20]

Больные в нашем исследовании были только со стабильной формой заболевания, поэтому мы оценивали такие дерматоскопические паттерны, как перифолликулярная депигментация, внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, телеангиэктазии, атрофия, перифолликулярная пигментация. Также важным критерием отбора пациентов

было отсутствие таких паттернов, как феномен микро-Кебнера и сателлитов, которые свидетельствуют о нестабильной форме заболевания.

Результаты показали, что до начала терапии определялись такие феномены, как перифолликулярная депигментация (100%), резкие границы (29,5%), телеангиэктазии (42,3%), атрофия (33,3%), перифолликулярная пигментация (50%). После лечения: внутриочаговая/краевая гиперпигментация (100%), резкие границы (100%), внутри/периочаговая эритема (80,8%), телеангиэктазии (57,7%). Такие феномены, как феномен микро-Кебнера и сателлиты не определялись. Полученные данные согласовываются с данными мировой литературы, что такие дерматоскопические признаки, как феномен микро-Кебнера и сателлиты более характерны для нестабильной формы заболевания, тогда как для стабильной формы заболевания наиболее характерны такие паттерны, как перифолликулярная депигментация, телеангиэктазии, атрофия, перифолликулярная пигментация, а для репигментации - внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема. [6, 42, 43]

Также мы оценивали статистически значимые различия с помощью теста МакНемара до и после лечения. В ходе анализа выяснилось, что различия до и после лечения по таким критериям, как перифолликулярная депигментация, внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, перифолликулярная пигментация были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Также статистически значимым результатом до и после лечения был такой показатель, как атрофия ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий до и после лечения по такому признаку, как телеангиэктазии нам не удалось выявить ( $p = 0,958$ ).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при стабильной стадии витилиго, сопровождающейся клинически репигментацией очагов, наиболее часто встречаются такие паттерны, как внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, а такие паттерны, как перифолликулярная депигментация и перифолликулярная пигментация при репигментации очагов отсутствуют. Таким образом,

дерматологу это может позволить объективно оценить ответ на проводимую терапию и, при необходимости, скорректировать план лечения.

В мировой практике описано выраженное психологическое бремя витилиго в повседневной жизни пациентов. [29] Поэтому представляло научный интерес оценка влияния обсуждаемой патологии на качество жизни пациентов нашей когорты. Согласно разработанному дизайну исследования пациентам подгруппы А после основного курса МН было проведено последовательное введение камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи. После окончания проведенного комплекса терапии пациентам было предложено заполнить специально разработанную анкету, после чего был проведен сравнительный анализ уровня ДИКЖ в подгруппах исследования с целью оценки влияния витилиго на различные аспекты жизнедеятельности.

При оценке дерматологического индекса качества жизни у обследованных до введения камуфлирующих пигментов было установлено, что его значение у пациентов подгруппы Б основной группы колебалось от 15 до 30 баллов и в среднем составляло –  $20,8 \pm 0,2$  балла, в подгруппе А –  $19,9 \pm 1,1$  балла (от 15 до 30 баллов) и у больных контрольной группы –  $22,4 \pm 0,1$  балла (от 15 до 30 баллов).

Анализ результатов оценки качества жизни, обследованных с витилиго до начала терапии позволил установить следующее. Сильное смущение или неловкость из-за состояния кожи отметили 39,7% респондентов, а 29,4% опрошенных – очень сильное. Среди обследованных пациентов указали на сильное (37,2 %) и очень сильное (35,9 %) влияние состояния их кожи на выбор одежды, которую они надевали. Каждый третий респондент (30,8%) указал на сильное влияние состояния его кожи на социальную жизнь или занятия на досуге, 34,6% пациентов отметили очень сильное влияние. У 48,7% выявлено сильное и очень сильное 32,0 % затруднение занятием спортом из-за обсуждаемой патологии. [16]

Задokumentировано, что у 48,0% опрошенных состояние кожи лишило их возможности работать или учиться. В 73,1% случаев клинические проявления

витиго создавали проблемы с партнером или близкими друзьями/родственниками обследованных, а 78,2% – были причиной каких бы то ни было сексуальных проблем. Было установлено, что наличие витиги ограничивает качество жизни человека (в 39,7% случаях) и оказывает большое негативное влияние – в 52,6% случаев. [16]

Средние показатели ДИКЖ после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы ( $9,6 \pm 0,3$  балла) и подгруппы А ( $7,0 \pm 0,3$  балла) соответствовали значениям «умеренное влияние заболевания на качество жизни» и были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже исходного уровня ( $20,8 \pm 0,2$  балла и  $19,9 \pm 1,1$  балла), когда в группе контроля такой тенденции документировано не было ( $18,2 \pm 0,4$  балла и  $22,4 \pm 0,1$  балла). При этом показатель ДИКЖ после лечения в подгруппе Б был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении со значениями других групп исследования.

По данным анкетирования по специально разработанной анкете, использованной для оценки влияния витиги на различные аспекты жизнедеятельности, после проведенной терапии у пациентов подгруппы А достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще документированы ответы «совсем нет» и/или «незначительно» на большинство вопросов опросника, в сравнении с показателями других групп исследования. А у больных подгруппы Б основной группы и группы контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировали ответы «сильно» и/или «очень сильно», относительно значений подгруппы А.

Обращает внимание, что после проведенного лечения у пациентов подгруппы А ( $n=16$ ) при использовании камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи удалось достичь достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения частоты «сильного и очень сильного» влияния витиги на социальную жизнь или занятия на досуге, занятия спортом, сексуальную жизнь и возможность учиться/работать. А также ни один из респондентов этой группы после завершения курса терапии не отметил «сильного и очень сильного» влияния витиги на смущение или неловкость из-за состояния кожи, выбор одежды, проблемы с партнером или близкими друзьями/родственниками.

Полученные нами результаты согласовываются с данными мировой литературы, согласно которым отмечено, что у людей с витилиго распространен ряд психологических нарушений, включая депрессию и тревогу [88], а два других метаанализа подтвердили высокую распространенность депрессии у пациентов с витилиго. [47, 96] Эти пациенты испытывают значительное бремя, связанное с заболеванием, и самоощущение стресса независимо от фототипа. Витилиго оказывает негативное влияние на сексуальную жизнь. Пациенты с витилиго сообщают о недостаточной поддержке со стороны своих врачей, друзей и семьи. Пациенты с витилиго испытывают дискриминацию, так как многие люди боятся или чувствуют себя некомфортно рядом с ними. [16, 46]

Этот психосоциальный стресс и сопутствующие психические заболевания следует принимать во внимание при лечении витилиго, поскольку стресс может быть провоцирующим фактором. Действительно, лечение витилиго не должно ограничиваться тяжестью клинического заболевания, но должно также учитывать качество жизни пациента. Социальную тревожность, вызванную витилиго, можно уменьшить с помощью когнитивно-поведенческой терапии самопомощи. [80] Поэтому, полученные результаты позволяют рекомендовать использование камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи для комплексного лечения витилиго с целью уменьшения его психологического бремени и включить данную методику в алгоритм лечения пациентов с обсуждаемой патологией.

Впервые была использована новая схема комбинации микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм, такролимуса, модифицирована схема терапии витилиго с учетом добавления к лечению последовательного введения камуфлирующего пигмента.

Микронидлинг может служить в качестве «проводника» для наружных лекарственных препаратов, таким образом значительно усиливая эффективность терапии, а узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм успешно влияет на иммунные механизмы развития витилиго и способствует восстановлению пигментации кожи, что позволяет синергично использовать данные методы.

Данная методика показала не только свою эффективность, но и безопасность: ни у одного из пациентов не отмечалось выраженных побочных

реакций, которые требовали бы исключения из исследования. Все пациенты успешно завершили курс терапии и были включены в финальный анализ и отчет. В случае появления некоторых нежелательных реакций, пациентам была назначена корригирующая поддерживающая терапия, устраняющая данные симптомы.

Таким образом, проведенное нами комплексное исследование показывает высокую значимость и актуальность комбинированной схемы терапии витилиго, которая помогает усилить клинические результаты, улучшить качество жизни пациентов, уменьшить материальные затраты и суммарное количество фотопроцедур. Данную комбинированную методику можно успешно использовать в рутинной практике врача-дерматолога как альтернативу существующим стандартным методам.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная нами комбинированная методика показала свою эффективность, выразившуюся клинически в виде репигментации очагов витилиго: через 2 месяца (8 процедур микронидлинга) на фоне комбинированной методики, включавшей микронидлинг, УФБ-терапию 311 нм и Такролимус, умеренное улучшение (репигментация 26-50%) было зафиксировано у 67,3% пациентов, в контрольной группе - лишь у 6,9%; хорошее улучшение (репигментация 51-75%) в основной группе составило 26,5%, в группе контроля не было зафиксировано. Через 5 месяцев (16 процедур микронидлинга) у 40,8% было хорошее и у 26,5% - отличное улучшение, в группе контроля у 75,8% пациентов легкое (репигментация 0-25%) и у 24,1% - умеренное улучшение ( $p < 0,05$ ). Микронидлинг хорошо переносится пациентами, безопасен, может использоваться в комбинации с узкополосной фототерапией 311 нм с целью стимуляции более ранней репигментации очагов витилиго.

2. Анализ влияния комбинированной терапии микронидлингом в сочетании с фототерапией УФБ-311 нм на уровень меланина показал статистически наиболее значимые улучшения изучаемых показателей по сравнению с группой контроля: в основной группе показатели мексаметрии после лечения увеличиваются более чем в 2 раза и приближаются к показателям в неизмененных участках кожи, в то время как в группе контроля в 1,47 раз ( $p < 0,05$ ). Также нами было обнаружено, что лучше на терапию реагируют участки в области груди, живота, спины. В ходе нашего исследования было обнаружено, что для стабильной стадии с репигментацией наиболее характерны такие дерматоскопические паттерны, как внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема ( $p < 0,001$ ).

3. Проведенное нами исследование эффективности комбинации микронидлинга и УФБ-терапии 311 нм показало наиболее выраженную репигментацию очагов витилиго (51-75%) в области головы и шеи у наибольшей доли пациентов (41, 2%) (прямая корреляционная связь,  $r = 0,78$ ). В области

туловища, верхних и нижних конечностей и акральных областях наибольшее количество пациентов имели умеренное улучшение (26-50%): установлена прямая корреляционная зависимость между репигментацией 26-50% и локализацией поражения на верхних ( $r=0,69$ ) и нижних конечностях ( $r=0,68$ ). Таким образом, комбинированная методика значительно превосходит монотерапию УФБ-311 нм, что клинически проявляется в усилении процессов репигментации витилиго, что практически может помочь сократить суммарное количество фотопроцедур и материальные затраты пациента на лечение.

4. Разработана методика терапии витилиго путем проведения процедуры микропигментации кожи. Данная тактика помогает значительно улучшить эстетические результаты, повысить комплаентность пациентов к терапии, значительно улучшить качество больных с витилиго, что в перспективе может использоваться в рутинной клинической практике дерматолога.

5. Было установлено что средние показатели ДИКЖ после лечения у пациентов подгруппы Б ( $9,6 \pm 0,3$  балла) и подгруппы А ( $7,0 \pm 0,3$  балла) основной группы соответствовали значениям «умеренное влияние заболевания на качество жизни» и были достоверно ( $p<0,05$ ) ниже исходного уровня ( $20,8 \pm 0,2$  балла и  $19,9 \pm 1,1$  балла), когда в группе контроля такой тенденции обнаружено не было ( $18,2 \pm 0,4$  балла и  $22,4 \pm 0,1$  балла). При этом показатель ДИКЖ после лечения в подгруппе А был достоверно ( $p<0,05$ ) ниже, в сравнении со значениями других групп исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная методика, включающая сочетание микронидлинга и УФБ-терапии 311 нм, является эффективной и безопасной альтернативой стандартным схемам терапии витилиго. Пациентам с несегментарным витилиго рекомендовано проведение 8 сеансов микронидлинга каждые 2 месяца с перерывом 1 месяц и последующим повторным курсом (суммарно 16 процедур микронидлинга). Процедура микронидлинга проводится по следующей схеме: используя Dermarpen и одноразовую насадку с микроиглами, после очищения зоны депигментации и асептической обработки кожи, проводятся плавные линии от пигментированных зон в зону депигментации, с целью механического переноса меланоцитов и усиления кровообращения в зоне депигментации во время контролируемого повреждения кожи до достижения на поверхности обрабатываемого участка кожи «кровяной росы». Далее кожа снова обрабатывается антисептической салфеткой, наносится мазь Такролимус 0,1%. После каждого сеанса микронидлинга рекомендуется проведение 3 сеансов УФБ-терапии 311 нм в течение недели.

2. До начала лечения рекомендован тщательный сбор анамнеза заболевания с серологическим исследованием крови на вирусные гепатиты В, С, сифилис и ВИЧ-инфекцию с целью определения противопоказаний для данной терапии.

3. С целью улучшения качества жизни пациентов с витилиго, а также повышения комплаентности к проводимому лечению, рекомендована процедура эстетического камуфлирования пораженных участков кожи. Пациентам вводят красящее вещество при помощи CNC M-WE, оборудованного очень тонкой стерильной иглой, которая запрограммирована на введение камуфлирующего пигмента на четко определенную глубину, что помогает минимизировать степень травматизма и избежать нежелательных осложнений эстетического камуфлирования. Для достижения камуфлирующего эффекта специалисту дермопигментации рекомендовано продвигаться по необходимым участкам кожи,

забивая краской проблемные места. Пациентам необходимо проводить от 2-х до 5-ти процедур с интервалом в 1,5-2 месяца между введениями до достижения стойкой фиксации красящего вещества в коже.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АФК** – активные формы кислорода

**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота

**ДИКЖ** – дерматологический индекс качества жизни

**ИФН** - интерферон

**МН** – микронидлинг

**НСВ** – несегментарное витилиго

**ОТП** – обогащенная тромбоцитами плазма

**РНК** – рибонуклеиновая кислота

**СВ** – сегментарное витилиго

**ТИК** – топические ингибиторы кальциневрина

**ТКС** – топические кортикостероиды

**ФТ** – фототерапия

**УФ** – ультрафиолет

**УФБ** – узкополосный ультрафиолет с длиной волны 311 нм

**JAK** – Янус-киназа

**Hsp** – белок теплового шока

**T-reg** – регуляторные Т-клетки

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдиева, Д.Х. К вопросу о витилиго / Д.Х. Абдиева, А.А. Хусейнов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - 2017. - №2. - С. 5-6.
2. Васильченко, Т.С. Этиопатогенез и диагностика витилиго / Т.С. Васильченко, А.А. Габдракипова, И.А. Белянская // Синергия Наук. - 2019. - № 31. - С. 1434-1437.
3. Владимиров, В. В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии / В. В. Владимиров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 4. – С. 65-67.
4. Вовденко, К. А. Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы) / К. А. Вовденко, М. Лекайон, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. - № 2. – С. 161-166.
5. Герейханова, Л. Г. Опыт применения кислородно-озоновой смеси в лечении витилиго / Л.Г. Герейханова, К.М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т.20. - № 2. - С. 84.
6. Давлетшина, А.Ю. Клинико-патогенетическое обоснование применения симвастина в комплексной терапии витилиго : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давлетшина Алина Юрьевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. - 141 с.
7. Дворянкова, Е. В. Современная классификация и номенклатура витилиго / Е.В. Дворянкова, И.М. Корсунская // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2018. - № 2. - С. 5-7.
8. Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго / М.М. Тлиш, Е.Б. Поповская, Т.Г. Кузнецова [и др.] // Лечащий врач. - 2018. - № 4. - С. 70.
9. Комбинированный метод фототерапии витилиго / О.Ю. Олисова, И.Я. Пинсон, К.А. Мызина, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20. - №4. - С. 238-242.

10. Косимов, А.М. Эффективность такролимуса в лечении витилиго / А.М. Косимов // Вестник последипломного института. - 2019. - №3. - С. 12-16.
11. Кривоконева, А.И. Эффективность терапии витилиго ультрафиолетовым излучением / А.И. Кривоконева // Вестник современных исследований. - 2018. – Т.19. - № 4.2. - С. 55-56.
12. Кубанов, А.А. Методы фототерапии в лечении дерматозов / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова, Е.К. Мураховская // Фарматека. – 2017. – № S1. – С. 12-17.
13. Лекайон, М. Г. Эффективность применения микронидлинга и медицинского камуфляжа в комплексной терапии витилиго / М. Г. Лекайон, К. М. Ломоносов, Е. А. Кроткова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. - № 4. – С. 383-391.
14. Лекайон, М.Г. Опыт применения микронидлинга в сочетании с узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапией и топических ингибиторов кальциневрина в лечении очагового витилиго. Клинический случай / М.Г. Лекайон, К.М. Ломоносов // XII Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология. Сборник тезисов. – 2023. – С. 113-114.
15. Лекайон, М. Г. Особенности качества жизни пациентов, страдающих витилиго / М. Лекайон, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. - № 2. – С. 119-125.
16. Лекайон, М.Г. Психологическое бремя витилиго // XI Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология. Сборник тезисов. – 2022. – С. 35-36.
17. Лечение тофацитинибом подростка с генерализованной формой витилиго: клинический случай / Э. Т. Амбарчян, А. Д. Кузьминова, В. В. Иванчиков, А. А. Рогова // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23. - № 5. – С. 376-383.
18. Ломоносов, К.М. История экспериментального изучения витилиго / К.М. Ломоносов, М.А. Рем, В.А. Горб // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т.20. - № 6. - С.378-380.

19. Мельникова, Ю.Г. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мельникова Юлия Геннадьевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2019. - 133 с.
20. Никурадзе, В.О. Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Никурадзе Виктория Олеговна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2022. - 107 с.
21. Олисова, О.Ю. Кожа и солнце / О.Ю. Олисова, Е.В. Владимирова, А.М. Бабушкин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - Т. 15. - №6. – С. 57-62.
22. Снитко, А. В. Актуальные вопросы этиопатогенеза и классификации витилиго / А. В. Снитко, Р. Н. Волошин // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2021. – Т.31. – № 1. – С. 22-27.
23. Тавитова, А.Р. Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тавитова Алана Руслановна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. - 119 с.
24. Тальникова, Е.Е. Витилиго: современные методы терапии / Е.Е. Тальникова, Ю.И. Свенская, А.Ю. Добдина // Саратовский научно - медицинский журнал. - 2017. - Т. 13. - №3. - С. 668-673.
25. Тальникова, Е.Е. Генетическая предрасположенность и ее роль в развитии витилиго / Е.Е. Тальникова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. –

2017. – Т. 6. - № 1. – С. 233.

26. Эпидемиология витилиго / С.В. Коренев, Ю.В. Молочкова, М.А. Гуреева // Материалы XI международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Сборник тезисов. – 2023. – С. 120-121.

27. Юнусова, Е. И. Особенности патогенеза и терапии больных витилиго / Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева // Лечащий врач. - 2017. - №11. - С. 24- 25.

28. Abdelghani, R. Combined treatment with fractional carbon dioxide laser, autologous platelet-rich plasma, and narrow band ultraviolet B for vitiligo in different body sites: A prospective, randomized comparative trial. / R. Abdelghani, N.A. Ahmed, H.M. Darwish // J Cosmet Dermatol. – 2018. - Vol. 3. -№ 17. – P. 365-372.

29. Ahmed jan, N. Vitiligo / N. Ahmed jan, S. Masood // In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

30. Benzekri, L. Clinical markers of vitiligo activity / L. Benzekri, Y. Gauthier // J Am Acad Dermatol. – 2017. - Vol. 5. - № 76 – P. 856-862.

31. Bergqvist, C. Vitiligo: A Review / C. Bergqvist, K. Ezzedine // Dermatology. – 2020. – Vol. 6. - № 236. – P. 571-592.

32. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life / M. Tanioka, Y. Yamamoto, M. Kato [et al.] // J Cosmet Dermatol. - 2010. – №9. – p.72-75.

33. Camouflaging agents for vitiligo patients / C. Hossain, D.A. Porto, I. Hamzavi [et al.] // J Drugs Dermatol. - 2016. – №15. – P.384-387.

34. Cancer risks in patients with vitiligo: a Mendelian randomization study / Y. Wen, X. Wu, H. Peng [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2020. - Vol. 8. -№ 146. – P. 1933-1940.

35. Chang, H.C. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: a systematic review and meta-analysis / H.C. Chang, Y.P. Hsu, Y.C. Huang // J Am Acad Dermatol. – 2020. - Vol. 1. - № 82. – P. 243-245.

36. Chen, J. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo / J. Chen, S. Li, C. Li // Med Res Rev. – 2021. - Vol. 2. - № 41. – P. 1138-1166.

37. Childhood vitiligo in Egypt: Clinico-epidemiologic Profile of 483 patients / R. El-Husseiny, A. Abd-Elhaleem, W. Salah El-Din [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2021. - Vol. 1. - № 20. – P. 237-242.
38. Combined therapy for resistant vitiligo lesions: NB-UVB, microneedling, and topical latanoprost, showed no enhanced efficacy compared to topical latanoprost and NB-UVB / A. Stanimirovic, M. Kovacevic, I. Korobko [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2016. - Vol. 5. - № 29. – P. 312-316.
39. Comparison between the efficacy of microneedling combined with 5-fluorouracil vs microneedling with tacrolimus in the treatment of vitiligo / M. Mina, L. Elgarhy, H. Al-Saeid [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2018. - Vol. 5. - № 17. – P. 744-751.
40. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis / R. Speeckaert, J. Dugardin, J. Lambert [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. - Vol. 7. - № 32. – P. 1089-1098.
41. Delgadillo, X. Systemic and Autoimmune Diseases / X. Delgadillo, A.E. Ortega, A.M. Greco // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2019. - Vol. 5. - № 32. – P. 372-376.
42. Dermatoscopic Patterns in Vitiligo / J.A. Godínez-Chaparro, R. Roldán-Marín, H. Vidaurri-de la Cruz [et al.] // *Dermatol Pract Concept.* – 2023. Vol.13. - №4. - :e2023197.
43. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond / Jha. A. Kumar, S. Sonthalia, A. Lallas [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2018. - Vol.1. - № 57. – P. 50-54.
44. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis / R. Li, M. Qia, X. Wang [et al.] // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2017. – Vol. 1. - № 33. – P. 22-31.
45. Efficacy of Microneedling and Photodynamic Therapy in Vitiligo / C.M. Giorgio, S. Caccavale, E. Fulgione [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2019. - Vol. 11. - № 45. – P. 1424-1426.
46. Elbuluk, N. Quality of life, burden of disease, co-morbidities, and systemic effects in vitiligo patients / N. Elbuluk, K. Ezzedine // *Dermatol Clin.* – 2017. - № 35. – P. 117-128.

47. Eleftheriadou, V. Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score / V. Eleftheriadou // *Br J Dermatol.* – 2020. - Vol. 5. - № 183. – P. 801-802.
48. Evaluating prevalence of depression, anxiety and hopelessness in patients with vitiligo on an Iranian population / N. Hamidizadeh, S. Ranjbar, A. Ghanizadeh [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2020. - № 18. – P. 20.
49. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study / H.R. Nada, D.A. El Sharkawy, M.F. Elmasry [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2018. - Vol. 1. - № 310. – P. 39-46.
50. Follicular Transplantation, Microneedling, and Adjuvant Narrow-band Ultraviolet-B Irradiation as Cost-Effective Regimens for Palmar-Plantar Vitiligo: A Pilot Study / A. Feily, A. Firoozifard, T. Sokhandani [et al.] // *Cureus.* – 2020. - Vol.4. - № 12. – P. 7878.
51. Frisoli, M.L. Treatment with Modified Heat Shock Protein Repigments Vitiligo Lesions in Sinclair Swine / M.L. Frisoli, J.E. Harris // *J Invest Dermatol.* – 2018. - Vol. 12. - № 138. – P. 2505-2506.
52. Frisoli, M.L. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment / M.L. Frisoli, K. Essien, J.E. Harris // *Annu Rev Immunol.* – 2020. - № 38. – P. 621-648.
53. Grimes, P.E. The Role of Diet and Supplements in Vitiligo Management / P.E. Grimes, R. Nashawati // *Dermatol Clin.* – 2017. - Vol.2. - № 35. – P. 235-243.
54. Hann, S.K. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients / S.K. Hann, H.J. Lee // *J Am Acad Dermatol.* – 1996. - Vol. 5. - № 35. – P. 671-674.
55. Howell, M.D. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases / M.D. Howell, F.I. Kuo, P.A. Smith // *Front Immunol.* – 2019. - № 10. – P. 2342.
56. HSP70iQ435A-encoding DNA repigments vitiligo lesions in Sinclair swine / S.W. Henning, M.F. Fernandez, J.P. Mahon [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2018. - Vol.12. - № 138. – P. 2531-2539.
57. Immunohistochemistry of Janus Kinase 1 (JAK1) Expression in Vitiligo / A.G. Abdou, A. Maraee, H. Yassien [et al.] // *J Pathol Transl Med.* – 2018. – Vol. 6. -№ 52. – P. 363-368.

58. International Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CSG-COUSIN) group. Core outcome sets in dermatology: report from the second meeting of the International Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative / J. Kottner, L. Jacobi, E. Hahnel [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2018. - Vol.4. - № 178. – P. 79-85.
59. International Initiative for Outcomes (INFO) for vitiligo: workshops with patients with vitiligo on repigmentation / V. Eleftheriadou, I. Hamzavi, A.G. Pandya [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. - Vol. 3. - № 180. – P. 574-579.
60. Juntongjin, P. Effectiveness of a combined 308-nm excimer lamp and topical mid-potent steroid treatment for facial vitiligo: a preliminary, randomized double-blinded controlled study / P. Juntongjin, N. Toncharoenphong // *Lasers Med Sci.* – 2020. - Vol. 9. - № 35. – P. 2023-2029.
61. Khattab, F.M. Evaluation of combined excimer laser and platelet-rich plasma for the treatment of nonsegmental vitiligo: A prospective comparative study / F.M. Khattab, E. Abdelbary, M. Fawzi // *J Cosmet Dermatol.* – 2019. - № 13. – P. 103.
62. Kołodziejczak, A.M. Mexametric and cutometric assessment of the signs of aging of the skin area around the eyes after the use of non-ablative fractional laser, non-ablative radiofrequency and intense pulsed light / A.M. Kołodziejczak, H. Rotsztejn // *Dermatol Ther.* - 2017. – Vol.30. – №2. - :10.1111/dth.12470.
63. Lei, T.C. Deciphering skin re-pigmentation patterns in vitiligo: an update on the cellular and molecular events involved / T.C. Lei, V.J. Hearing // *Chin Med J (Engl).* – 2020. - Vol. 10. - № 133. – P. 1231-1238.
64. Matrix metalloproteinase in acral and non-acral vitiligo / S. Esmat S., D.M. Abdel Halim, R.A. Hegazy R.A [et al.] // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* - 2018. - Vol.34. - №3. - P.211-213.
65. Mazzei Weiss, M.E. Vitiligo: to biopsy or not to biopsy? / M.E. Mazzei Weiss // *Cutis.* – 2020. - Vol. 4. - № 105. – P. 189-190.
66. Medicaments and oral healthcare. Hyperpigmentation of oral soft tissues due to afamelanotide / C. de Baat, K.H. Phoa, P.G.M.A. Zweers [et al.] // *Ned Tijdschr Tandheelkd.* – 2020. - Vol. 4. - № 127. – P. 237-243.

67. Microneedling in Combination with Topical Pimecrolimus 1% versus Topical Pimecrolimus 1% for the Treatment of Refractory Stable Vitiligo: A Randomized Clinical Trial / F. Iraj, A. Asilian, Z. Talebzadeh [et al.] // *Dermatol Res Pract.* – 2021. - № 30. – P. 5652140.
68. Microneedling in vitiligo: a systematic review / A. Salloum, N. Bazzi, D. Maalouf [et al.] // *Dermatologic Therapy.* – 2020. - Vol. 6. - № 33. – P. 14297.
69. Micropigmentation for the treatment of vitiligo / R.M. Halder, H.N. Pham, J.Y. Breadon [et al.] // *J Dermatol Surg Oncol.* -1989. – №15. – P. 1092-1098.
70. Micropigmentation for vitiligo on light to moderately colored skin: Updated evidence from a clinical and animal study / J.J. Hyun, H.E. Sung, N.L. Han [et al.] // *The journal of dermatology.* - 2020. – Vol. 5. - №47. – P. 32124487
71. Migayron, L. Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review / L. Migayron, K. Boniface, J. Seneschal // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2020. - Vol. 6. - № 10. – P. 1185-1198.
72. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19 / A. Antonini, V. Leta, J. Teo [et al.] // *Movement Disorders.* – 2020. - Vol.6. -№ 35. – P. 905-908.
73. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo / S. Esmat, R.A. Hegazy, S. Shalaby [et al.] // *Dermatol. Clin.* – 2017. – Vol. 35. - № 2. – P. 171-192.
74. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis / J.M. Bae, H.M. Jung, B.Y. Hong B.Y [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2017. – Vol. 153. - № 7. – P. 666-674.
75. Potential emerging treatment in vitiligo using Er:YAG in combination with 5FU and clobetasol / F. Mokhtari, A. Bostakian, Z. Shahmoradi [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology.* – 2018. - Vol. 2. - № 17. – P. 165-170.
76. Potential strategy of microneedle-based transdermal drug delivery system for effective management of skin-related immune disorders / P. Xu, W. Xiao, K. Xu [et al.] // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2024. – Vol. 195. – P.114-148.
77. Psychological disturbances in patients with pigmentary disorders: a cross-sectional study / G. Dabas, K. Vinay, D. Parsad [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. - Vol. 2. - № 34. – P. 392-399.

78. Quality of life in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis / B. Morrison, E. Burden-Teh, J.M. Batchelor [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. - Vol. 6. - № 177. – P. 38-39.
79. Review of applications of microneedling in dermatology / C. Iriarte, O. Awosika, M. Rengifo-Pardo [et al.] // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2017. - № 10. – P. 289-298.
80. Rzepecki, A.K. Beyond Traditional Treatment: The Importance of Psychosocial Therapy in Vitiligo / A.K. Rzepecki, B.N. McLellan, N. Elbuluk // *J Drugs Dermatol.* – 2018. - Vol. 6. - № 17. – P. 688-691.
81. Sardana, K. Overview of Medical Therapies and Phototherapy in Vitiligo Based on Their Pathogenetic Action and the Role of Platelet-Rich Plasm / K. Sardana, G. Verma // *J Cutan Aesthet Surg.* – 2018. - Vol. 4. - № 11. – P. 167-168.
82. Singh, A.K. Micropigmentation: tattooing for the treatment of lip vitiligo / A.K. Singh, D. Karki // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* - 2010. – № 63. – p. 988-991.
83. Skin seeding technique with 0.5-mm micropunch grafting for vitiligo irrespective of the epidermal-dermal orientation: Animal and clinical studies / D.S. Kim, H.J. Ju, H.N. Lee [et al.] // *J Dermatol.* – 2020. - Vol. 7. - № 47. – P. 749-754.
84. Speeckaert, R. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options / R. Speeckaert, N. van Geel // *Am J Clin Dermatol.* – 2017. – Vol. 18. - № 6. – P. 733-744.
85. Spritz, R.A. Genetics of Vitiligo / R.A. Spritz, G.H. Andersen // *Dermatol Clin.* – 2017. - Vol. 2. - № 35. – P. 245-255.
86. Study on Assessment of Quality of Life and Depression in Patients of Vitiligo / R.S. Kota, R.V.Vora, J.R. Varma [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* - 2019. - Vol.10. - №2. - P.153-157.
87. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment / Z.A. Abdel-Malek, C. Jordan, T. Ho [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2020. - Vol. 6. - № 33. – P. 778-787.
88. The prevalence of psychological comorbidity in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis / O. Osinubi, M.J. Grainge, L. Hong [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2018. - Vol. 4. - № 178. – P. 863-878.

89. The relationship between stress and vitiligo: Evaluating perceived stress and electronic medical record data / S.W. Henning, D. Jaishankar, L.W. Barse [et al.] // PLoS One. – 2020. - Vol.1. - № 15. – P. 0227909.
90. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo / T.F. Mohammad, M. Al-Jamal, I.H. Hamzavi [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2017. - Vol. 5. - № 76. – P. 879-888.
91. Treatment outcomes of topical calcineurin inhibitor therapy for patients with vitiligo / J. H. Lee, H. S. Kwon, H. M. Jung [et al.] // JAMA Dermatology. – 2019. - Vol. 8. - № 155. – P. 929-938.
92. TRPM2 mediates mitochondria-dependent apoptosis of melanocytes under oxidative stress / P. Kang, W. Zhang, X. Chen [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2018. - № 126. – P. 259-268.
93. Use of platelet-rich plasma to suspend noncultured epidermal cell suspension improves repigmentation after autologous transplantation in stable vitiligo: a double-blind randomized controlled trial / N. Parambath, V. K. Sharma, A.S. Parihar [et al.] // Int J Dermatol. – 2019. - Vol. – 4. - № 58. – P. 472-476.
94. van Geel, N. Segmental vitiligo / N. van Geel, R. Speeckaert // Dermatol Clin. – 2017. - Vol. 2. - № 35. – P. 145-150.
95. VGICC. Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference / E.Y. Gan, V. Eleftheriadou, S. Esmat [et al.] // Pigment Cell Melanoma Res. – 2017. - Vol. 1. - № 30. – P. 28-40.
96. Vitiligo / M. Picardo, M.L. Dell'Anna, K. Ezzedine [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2015. - № 1. – P. 15011.
97. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies / Y.C. Lai, Y.W. Yew, C. Kennedy [et al.] // Br J Dermatol. – 2017. - № 177. – P. 708-718.
98. Vitiligo and Koebner phenomenon following platelet-rich plasma injections /M. Ejjiyar, M. Sahibi, M. El Gueouatri [et al.] // Pan Afr Med J. – 2019. - № 32. – P. 58.
99. Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study / I.A. Vallerand, R.T. Lewinson, L.M. Parsons [et al.] // J Am Acad Dermatol. -

2019. - Vol. 5. - №80. - P.1371-1379.

100. Vitiligo and Melanoma-Associated Vitiligo: Understanding Their Similarities and Differences / B.E. Cohen, P. Manga, K. Lin [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2020. - Vol. 5. - № 21. – P. 669-680.

101. Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3 / K. Boniface, C. Jacquemin, A.S. Darrigade [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2018. - Vol. 2. - № 138. – P. 355-564.

102. Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo / M. Rodrigues, K. Ezzedine, I. Hamzavi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. - Vol. 1. - № 77. – P. 17-29.

103. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo / M. Rodrigues, K. Ezzedine, I. Hamzavi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. - Vol. 1. - № 77. – P. 1-13.

104. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy / K. Boniface, J. Seneschal, M. Picardo [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. - № 54. – P. 52-67.

105. Vitiligo-like lesions developing upon immune checkpoint inhibition in advanced melanoma / F. Grän, K. Emmerich, S. Mohme [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2020. - Vol.1. - № 30. – P. 72-73.

106. Wolkerstorfer, A. The long road to valid outcomes in vitiligo / A. Wolkerstorfer // *Br J Dermatol.* – 2019. - Vol. 3. - № 180. – P. 454-455.

107. Wu, J.H. The stigma of skin disease / J.H. Wu, B.A. Cohen // *Curr Opin Pediatr.* – 2019. - Vol. 4. - № 31. – P. 509-514.