

На правах рукописи



Лекайон Махаббат Галимовна

Применение микронидлинга в комплексной терапии витилиго

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор

Ломоносов Константин Михайлович

Официальные оппоненты:

Махнева Наталия Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, временно-исполняющий обязанности заведующего; образовательный отдел, профессор

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «15» декабря 2025г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Витилиго представляет собой наиболее часто встречающееся депигментирующее заболевание кожи, охватывающее, по разным данным, от 0,5% до 8% населения всех возрастных групп (Bergqvist С. и др. (2020), Васильченко Т.С. и др. (2019)). Около 25% случаев манифестируют до 10 лет, почти 50% – до 20 лет, а 70-80% – до 30-летнего возраста (El-Husseiny R. и др. (2021)).

Современные исследования определяют витилиго как аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого участвуют генетические факторы, экзогенные влияния, окислительный стресс и метаболические нарушения (Frisoli M.L. и др. (2020), Ломоносов К.М. и др. (2023)). Классификация включает две основные формы: сегментарную (локальное поражение) и несегментарную (симметричные очаги), при этом смешанный тип относят к подгруппе несегментарного (Bergqvist С. и др. (2020)).

Диагностика основывается на клинической картине: выявлении белых, четко очерченных пятен без шелушения. Дерматоскопия используется для дифференциации с другими гипопигментациями, выявляя перифолликулярную пигментацию и телеангиэктазии (Frisoli M.L. и др. (2020)). Мексаметрия позволяет количественно оценивать эффективность терапии через анализ светопоглощения кожи, хотя её применение ограничено малым числом исследований (Мызина К.А. (2018)).

Заболевание оказывает выраженное психосоциальное воздействие, провоцируя тревожные расстройства, депрессию и социальную стигматизацию (Ahmed jan N. и др. (2022), Namidizadeh N. и др. (2020)). Терапевтические стратегии учитывают подтип болезни, активность процесса и индивидуальные особенности пациента (Lei T.C. и др. (2020), Кривоконева А.И. (2018)). «Золотой стандарт» включает узкополосную УФВ-терапию (311 нм), иммуносупрессивные препараты и хирургические методы, при этом зоны лица и туловища демонстрируют лучший ответ на лечение (Bergqvist С. и др. (2020), Олисова О.Ю. и др. (2024)).

Микронидлинг представляет собой малоинвазивную процедуру, при которой с помощью стерильных микроигл (длиной 0,1-3 мм) создаются контролируемые микроповреждения кожи, усиливающие проникновение лекарственных веществ и стимулирующие естественные процессы регенерации. Данный метод рассматривается как принципиально новый подход к введению лекарств, способен усиливать репигментацию

очагов витилиго, особенно в комбинации с топическими средствами (такролимус, кальципотриол) (Salloum A. и др. (2020), Feily A. и др. (2020)). Однако отсутствие стандартизированных протоколов и недостаточная доказательная база подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оценки его эффективности и безопасности.

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 в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и такролимусом с оценкой ее эффективности и безопасности, провести корреляционный анализ с группой контроля (УФБ-терапия 311 нм в сочетании с такролимусом).

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 безопасности 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 дермапеном 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. Комбинация микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и такролимуса является эффективной и безопасной, что клинически подтверждается лучшей степенью репигментации очагов витилиго.

2. Микронидлинг в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и такролимусом наиболее значительно повышает уровень меланина в очагах витилиго, что позволяет добиться более ранней стимуляции репигментации очагов. Стабильная стадия витилиго с репигментацией характеризуется такими дерматоскопическими паттернами, как внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема.

3. Степень репигментации очагов витилиго зависит от локализации: участки в области головы и шеи лучше реагируют на терапию в сравнении с зонами в области туловища, верхних и нижних конечностей.

4. Последовательное введение камуфлирующих пигментов в зону очагов витилиго значительно повышает качество жизни пациентов с витилиго.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

Результаты исследования были доложены и обсуждены на 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач нами на протяжении 2020-2023 гг. 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) было проведено комплексное углубленное клинико-дерматологическое обследование и лечение 78 пациентов с несегментарным стабильным витилиго, одобренное локальным этическим комитетом. (Протокол № 34-20 от 09.12.2020)

Данная работа является проспективным когортным сравнительным открытым одноцентровым исследованием.

Согласно разработанному дизайну исследования, основную группу пациентов составили 49 человек, которые получали процедуру микронидлинга (МН) в сочетании с УФБ-терапией и мазью Такролимус 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 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.

Всем пациентам было проведено клинико-anamнестическое обследование, включавшее сбор анамнеза заболевания, оценку влияния заболевания на качество жизни с определением Дерматологического индекса качества жизни.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

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

С целью осмотра кожных покровов использовались дерматоскоп FotoFinder Vexia (Германия) по стандартной методике, а также люминесцентная лампа Вуда. Очаги витилиго измеряли с помощью сантиметровой ленты.

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

Методы лечения витилиго

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

Было назначено 2 курса микронидлинга по 2 месяца 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. Ежедневно дважды в день пациенты наносили мазь Такролимус 0,1%, в дни проведения процедуры МН мазь наносилась под пленку на 1 час. Параллельно проводилась узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм, 3 раза в неделю, по 2 месяца (суммарно 24 процедуры на 1 курс), с перерывом в 1 месяц. Далее пациенты основной группы с помощью методики случайных чисел были разделены на 2 подгруппы: пациентам *подгруппы А* (n=16) проводили процедуру микропигментации (эстетического камуфлирования) оставшихся непигментированных зон витилиго,

пациентам *подгруппы Б* (n=33) данную процедуру не проводили, осуществлялось динамическое наблюдение с продолжением УФБ-терапии в комбинации с такролимусом.

Пациентам *контрольной группы* было проведено лечение по следующей схеме: 2 курса УФБ терапии (311нм), 3 сеанса в течение недели, по одному разу в день процедуры, по 2 месяца (24 процедуры) с перерывом 1 месяц (в общем 5 месяцев лечения) с ежедневным применением мази Такролимус 0,1% дважды в день на весь период лечения.

Оценка переносимости терапии

Переносимость терапии оценивалась с учетом возможных побочных эффектов от используемых методик и препаратов, применяемых в ходе исследования. Учитывались такие возможные субъективные ощущения пациентов, как утомление, слабость, раздражительность, головокружение, головная боль, тошнота, а также жжение, зуд, эритема кожи после микронидлинга и фототерапии. В случае возникновения нежелательных явлений принималось решение о дальнейшем участии в исследовании в зависимости от их степени тяжести. В рамках исследования у некоторых участников наблюдалась легкая фототоксическая эритема, проявлявшаяся покраснением кожи в областях депигментации в течение нескольких часов после процедуры. Эта реакция была временной и проходила самостоятельно в течение 48 часов.

Оценка терапевтической эффективности

Клиническую эффективность проводимой терапии проводили с помощью оценки степени репигментации очагов, выражавшееся в таких качественных характеристиках, как легкое улучшение (репигментация 0-25 %), умеренное улучшение (26-50 %), хорошее улучшение (51-75 %), отличное улучшение (76-100 %). Оценка данных показателей проводилась до начала терапии, а также через 2 месяца (8 процедур МН) и 5 месяцев (16 процедур МН) после проведенного лечения. Эффективность лечения также определяли путем измерения уровня меланина в очагах витилиго методом мексаметрии до и после терапии. До и после лечения всем пациентам нашей когорты проводилась дерматоскопия очагов витилиго с выявлением наиболее значимых дерматоскопических паттернов. Помимо этого, определялась степень влияния заболевания на качество жизни больных с помощью анкетирования с применением специального опросника и определения в конечном итоге Дерматологического индекса качества жизни.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. и StatTech v. 1.2.0. Для построения графиков использовалась

программа Microsoft Excel. Распределение полученных данных на нормальность оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения формы распределения показателей использовались метод построения гистограмм и частотного анализа.

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).

Для сравнения двух зависимых групп (до и после лечения; до лечения и здоровая кожа; после лечения и здоровая кожа) были использованы парный t-критерий Стьюдента и t-критерий Вилкоксона. Сравнение двух независимых групп (сравнение двух групп с разным лечением) осуществлялось с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни.

Для сравнения более чем двух независимых выборок (сравнение результатов мексаметрии в очагах витилиго с разной локализацией) использовались дисперсионный анализ ANOVA и критерий Краскела–Уоллиса.

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.

Для корреляционного анализа показателей использовали коэффициент Спирмена ($r = 0 \pm 0,25$). Наличие прямой корреляционной зависимости устанавливали при положительных значениях r , обратная - при отрицательных. Сила обнаруженной корреляционной связи оценивалась следующим образом:

- при r от 0,76 до 1,0 (от -0,76 до -1,0) - как сильная;
- при r от 0,51 до 0,75 (от -0,51 до -0,75) - как средняя;
- при r от 0,26 до 0,5 (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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов со стабильным несегментарным витилиго, включенных в исследование

В исследование были включены пациенты со стабильным несегментарным витилиго с различной площадью и давностью процесса. Все пациенты наблюдались в клинике кожных и венерических болезней Сеченовского Университета с 2020 по 2023 год. Всего в исследование вошло 78 пациентов: 49 пациентов основной группы получали комбинацию микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и Такролимуса 0,1%, которые в дальнейшем были разделены на 2 подгруппы, подгруппа А ($n=16$) получила последовательное введение камуфлирующих пигментов в кожу, подгруппа Б ($n=33$) – динамическое наблюдение. Пациенты контрольной группы ($n=29$) получили УФБ-терапию 311 нм и мазь Такролимус 0,1%.

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). Статистически значимых межгрупповых различий по возрасту обнаружено не было ($p < 0,05$). Нами не было задокументировано достоверности различий в половом распределении пациентов групп исследования. В каждой группе количество мужчин и женщин было примерно одинаковым.

В ходе исследования было обнаружено, что витилиго распространено по всему кожному покрову у всех участников исследования.

Оценка клинической эффективности

На первом этапе нами была разработана комбинированная методика микронидлинга с оценкой ее эффективности и безопасности, проведен корреляционный анализ с группой контроля, получавшую фототерапию в сочетании с мазью Такролимус 0,1%. Для этого был проведен сравнительный анализ статуса репигментации у пациентов обеих групп исследования через 2 месяца (8 процедур МН) и 5 месяцев (16 процедур МН) после проведенного лечения.

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 ($n=13$). Через 5 месяцев от начала терапии у преобладающего количества пациентов после МН (40,8%) было установлено хорошее и отличное (26,5 %) улучшение статуса репигментации, когда в группе контроля не один из обследованных не имел такие результаты. У 32,6% обследованных после МН документирована репигментация на 26-50%, когда в группе контроля данный показатель составил 24,1% ($n=7$). 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.

Результаты сравнительного анализа статуса репигментации у пациентов при различных семах лечения витилиго через 2 и 5 месяцев наблюдения отображены в Таблице 1 и 2. Были сравнены между собой основная группа, получавшая микронидлинг, УФБ-терапию 311 нм и мазь Такролимус 0,1 % и группа контроля, получавшая УФБ-терапию 311 нм и мазь Такролимус 0,1 %.

Таблица 1 – 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.	%
0-25%	3	6,1*	27	93,1
26-50%	33	67,3*	2	6,9
51-75%	13	26,5*	0	-
76-100%	0	-	0	-

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

Таблица 2 – 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.	%
0-25%	0	-	22	75,8*
26-50%	16	32,6*	7	24,1*
51-75%	20	40,8*	0	-
76-100%	13	26,5*	0	-

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

Обращает внимание, что после 16-й процедуры микронидлинга количество пациентов с репигментацией 51-75% достоверно увеличилось в сравнении с результатами после 8-ми процедур (с 26,5% до 40,8%, $p < 0,05$), также появился контингент с отличным улучшением состояния кожи (26,5%).

У пациентов группы контроля отмечается невыраженная положительная динамика на протяжении наблюдения: количество пациентов с репигментацией 0-25% после 5-ти месяцев снизилось с 93,1% до 75,8% за счет увеличения доли пациентов с умеренным улучшением состояния кожи (с 6,0% до 24,0%). Однако среди больных группы контроля не было установлено ни одного случая хорошего и отличного улучшения статуса репигментации.

Одной из задач нашего исследования являлась оценка динамики показателей мексаметрии у больных витилиго. Значения мексаметрии до лечения и в неизменной коже во всех очагах витилиго статистически достоверно не различаются между группами. Разница (Δ) средних значений мексаметрии до и после терапии статистически достоверно выше в основной группе, получавшей микронидлинг, УФБ-терапию 311 нм, мазь Такролимус 0,1 % и составляет порядка 87 единиц (в среднем во всех исследуемых областях), в то время как в группе контроля (УФБ-терапия 311 нм + мазь Такролимус 0,1%) около 35 единиц. Аналогично, при сравнении разницы (Δ) 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. Также мы изучили динамику 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. 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. (Таблица 3, 4)

Таблица 3 – 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

Таблица 4 – 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
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

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

Также нами проводилась дерматоскопия очагов витилиго до и после лечения с выделением наиболее значимых дерматоскопических паттернов. 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.

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 ($p = 0,958$). Таким образом, 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 ($p < 0,001$) (Рисунок 1).

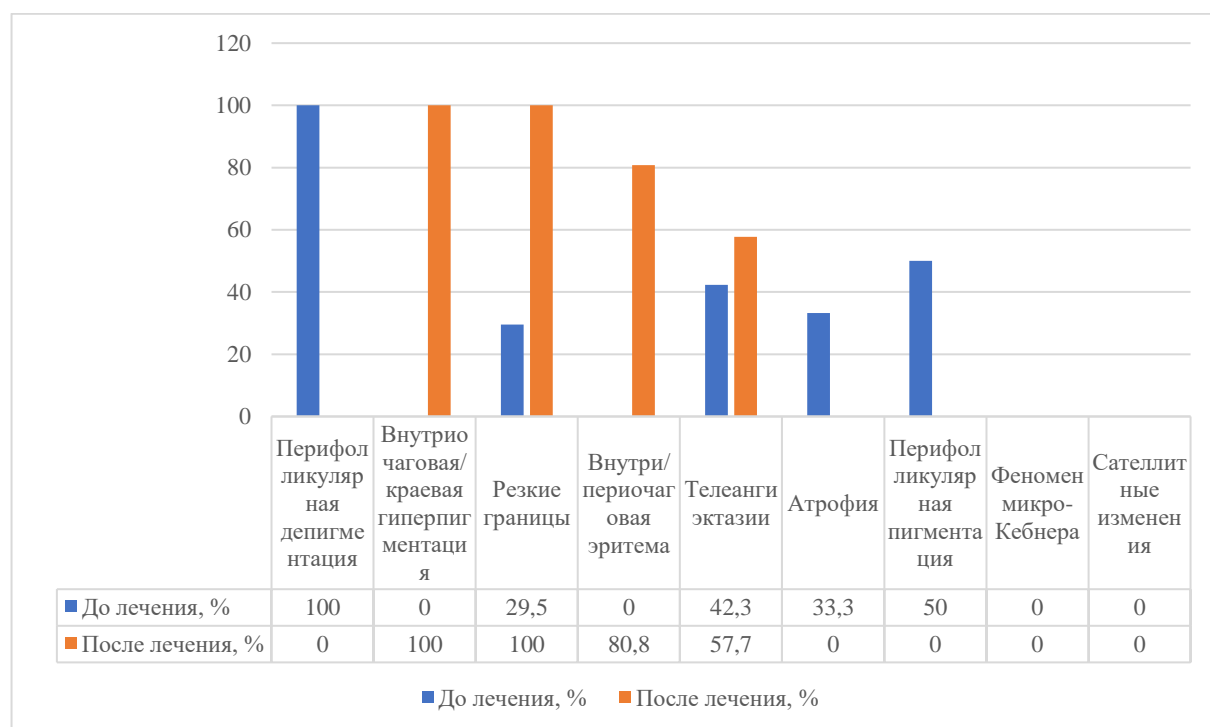


Рисунок 1 – Результаты корреляционного анализа дерматоскопических паттернов до и после проведенного лечения

Следующей задачей нашего исследования было оценить эффективность комбинированного метода с использованием микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и такролимуса у пациентов с витилиго в зависимости от локализации очагов поражения. Наилучший ответ на процедуру микронидлинга был 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 %).

Также для оценки взаимосвязи статуса репигментации от локализации поражения кожи после процедуры МН был проведен корреляционный анализ (Таблица 5). 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 5 – 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

Согласно разработанному дизайну исследования пациентам подгруппы А основной группы (микронидлинг в комбинации с УФБ-терапией и такролимусом) после курса МН было проведено последовательное введение камуфлирующих пигментов в зону оставшихся непигментированных очагов витилиго. В качестве камуфлирующих пигментов была использована краска фирмы Tattoo Ink. После окончания 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) (Таблица 6).

Таблица 6 – 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	$9,6 \pm 0,3^* **$	$7,0 \pm 0,3^{**}$	$18,2 \pm 0,4^*$

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)

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 основной группы был достоверно ($p < 0,05$) ниже, в сравнении со значениями пациентов 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 (Рисунок 2). Полученные результаты позволяют рекомендовать использование камуфлирующих пигментов в пораженные участки кожи для комплексного лечения витилиго с целью уменьшения его психологического бремени.

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 (Рисунок 3).



Рисунок 2 – Частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы А, получавших последовательное введение камуфлирующих веществ в очаги витилиго ($n=16$)



Рисунок 3 – Частота «сильного и очень сильного» влияния витилиго на различные аспекты качества жизни до и после лечения у пациентов подгруппы Б основной группы, не получивших медицинский камуфляж очагов витилиго (n=33)

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.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная нами комбинированная методика с применением микронидлинга, УФБ-терапии 311 нм и такролимуса показала свою эффективность, выразившуюся клинически в виде репигментации очагов витилиго: через 2 месяца (8 процедур микронидлинга) на фоне комбинированной методики, 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 обнаружено, что показатели дерматоскопии улучшились: такие дерматоскопические паттерны, как перифолликулярная депигментация и атрофия исчезли, после лечения появились такие признаки, как внутриочаговая/краевая гиперпигментация, резкие границы, внутри/периочаговая эритема, что характерно для стабильной стадии витилиго с репигментацией очагов ($p < 0,001$).

3. 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. Разработанная методика улучшает эстетические результаты и качество жизни больных с витилиго, повышает комплаентность пациентов к терапии, 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 Dermaren 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 «кровояной 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 в очаги витилиго при помощи тату-машинки CNC M-WE, оборудованной 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 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способы камуфляжа витилиго (обзор) / Вовденко К.А., **Лекайон М.Г.**, Ломоносов К.М. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** –2021. – Т. 24. – №2. – С. 161–166. [Scopus]
2. **Лекайон М.Г.**, Ломоносов К.М. Способы коррекции витилиго // XXXVIII Научно-практическая конференция с международным участием Рахмановские чтения. Сборник тезисов. – 2021. – С. 5.
3. **Лекайон М.Г.**, Ломоносов К.М. Микронидлинг, как метод лечения витилиго // Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Сборник тезисов. – 2021. – С. 228–230.
4. **Лекайон М.Г.**, Ломоносов К.М. Особенности качества жизни пациентов, страдающих витилиго // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2022. – Т. 25. – №2. – С. 119–125. [Scopus]
5. **Лекайон М.Г.** Психологическое бремя витилиго // XI Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия. Эстетическая медицина и косметология. Конкурс молодых ученых. Сборник тезисов. – 2022. – С. 35-36.
6. **Лекайон М.Г.**, Ломоносов К.М., Кроткова Е.А. Эффективность применения микронидлинга и медицинского камуфляжа в комплексной терапии витилиго // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2023. – Т. 26. – №4. – С. 383–391. [Scopus]
7. **Лекайон, М.Г.** Опыт применения микронидлинга в сочетании с узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапией и топических ингибиторов кальциневрина в лечении очагового витилиго. Клинический случай / **Лекайон М.Г.**, Ломоносов К.М. // XII Национальный конгресс с международным участием имени Н.О. Миланова. Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология. Сборник тезисов. – 2023. – С.113–114.
8. **Лекайон М.Г.** 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. Сборник тезисов. – 2023. – С. 416.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

МН – микроидлинг

НСВ – несегментарное витилиго

РНК – рибонуклеиновая кислота

СВ – сегментарное витилиго

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ТКС – топические кортикостероиды

ФДТ – фототерапия

УФ – ультрафиолет

УФБ – узкополосный ультрафиолет В