

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Деева Наталья Владимировна

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛАНИНА В КОЖЕ, ПИГМЕНТСОДЕРЖАЩИХ
ПРИДАТКАХ КОЖИ, В ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ВИТИЛИГО**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Сергеева Ирина Геннадьевна

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Синтез меланина и его регуляция.	13
1.2 Этиология, патогенез, клиническая картина и репигментация очагов при витилиго.	18
1.3 Сочетание витилиго с аутоиммунными заболеваниями.	26
1.4 Патология пигментсодержащих придатков кожи, аутоиммунная составляющая.	28
1.5 Характеристика меланоцитарных невусов при витилиго.	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	43
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	52
3.1 Распределение меланина в коже у пациентов с витилиго по данным мексаметрии.	52
3.2 Взаимосвязь уровня меланина по данным мексаметрии с длительностью и прогрессированием витилиго.	67
3.3 Характеристика меланинсодержащих придатков кожи у пациентов с витилиго по данным трихоскопии.	71
3.4 Клиническая и дерматоскопическая характеристики меланоцитарных невусов у больных с витилиго.	80
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	102
ВЫВОДЫ.	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	108
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	128
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Разработанная анкета для пациентов с витилиго.	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Витилиго относят к приобретенному гипомеланозу, который характеризуется появлением на коже гипопигментированных пятен, что обусловлено исчезновением меланоцитов эпидермиса и волосяного фолликула или нарушением их функциональной активности [102; 176]. При развитии заболевания предшественники меланоцитов и стволовые клетки остаются в области бугорка волосяного фолликула, где они могут активироваться с последующей пролиферацией, мигрировать и подвергаться дифференцировке [117]. Этот процесс клинически отражается в виде перифолликулярной репигментации характерной при витилиго.

Клинический осмотр пациента не позволяет оценить истинный уровень меланина в очагах гипопигментации. В то же время меланоциты могут сохранить способность к синтезу меланина, что будет проявляться в уменьшении количества пигмента, но не в отсутствии его в «эпидермально-меланиновой единице».

В косметологическую практику на протяжении последних десятилетий внедрены диагностические системы, позволяющие оценить уровень меланина в коже при гиперпигментациях [148]. Данные методики просты в применении, воспроизводимы на многих участках кожи, возможно проведение множественных измерений у одного пациента, но их применение в дерматологической практике, в частности при витилиго, недостаточно изучено и не стандартизировано.

Существуют предположения [132], что уровень меланина в очагах витилиго изменяется под воздействием терапии и может объективно отражать ответ на лечение. Но для подтверждения этой гипотезы необходимо иметь данные о характеристике распределения меланина в зависимости от возраста, длительности заболевания и активности процесса, которые в данный момент отсутствуют [95; 179].

Распределение меланоцитов в волосяном фолликуле и их активная роль в процессе роста волоса позволяет предположить, что развивающаяся

лейкотрихия является не единственным процессом, отражающим вовлечение волосяного фолликула в воспалительный процесс при витилиго [117; 180]. Существуют ли другие ассоциации витилиго с нарушением роста волос, учитывая аутоиммунную составляющую в патогенезе заболевания, не до конца изучено.

Рост волос и формирование стержня волоса происходит благодаря пролиферации, миграции и дифференцировке стволовых клеток, предшественников меланоцитов и кератиноцитов волосяного фолликула в фазе анагена. Волосяной фолликул именно в стадии анагена является основным источником репигментации кожи при витилиго [66; 92]. Поэтому можно предположить, что у пациентов с витилиго нарушается цикл роста волоса, что имеет клинически значимое отражение.

Витилиго часто сопровождается развитием галоневусов, что указывает на вовлечение меланоцитарных доброкачественных новообразований в системный патологический процесс. Возможно, врожденные меланоцитарные невусы у пациентов с витилиго встречаются в три раза чаще, чем у пациентов без витилиго, именно из-за изменений в меланоцитах уже на этапе эмбриогенеза, что также подтверждается формированием гало-области в трети врожденных средних и гигантских меланоцитарных невусов [32; 139].

Основным методом оценки меланоцитарных невусов в настоящее время является дерматоскопия. Согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н, в стандарт оснащения консультативно-диагностического отделения в виде основного оборудования входит дерматоскоп [12]. Основными дерматоскопическими паттернами меланоцитарных образований кожи являются пигментная сеть и глобулы, представляющие собой пролиферацию меланоцитов в пределах базального слоя эпидермиса и скопление гнезд меланоцитов в дермо-эпидермальном сочленении и в сосочковом слое дермы. Несмотря на доступность и простоту применения метода дерматоскопии в ежедневной практике, дерматоскопические особенности распределения

пигмента в меланоцитарных невусах у больных витилиго не изучались до настоящего времени.

Таким образом, в настоящее время в распоряжении дерматологов есть ряд неинвазивных методов диагностики, позволяющих оценить распределение меланина в коже и ее пигментсодержащих придатках, доброкачественных меланоцитарных новообразованиях (мексаметрия, трихоскопия, дерматоскопия), но отсутствие данных об особенностях распределения пигмента у пациентов с витилиго не позволяет использовать эти методики для контроля заболевания или эффективности терапии. Оценка распределения меланина в коже, пигментсодержащих придатках кожи, в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях у пациентов с витилиго представляет научный и практический интерес.

Степень разработанности темы диссертации

Интерес к проблеме витилиго, характеру распределения пигмента в коже, ее придатках и в меланоцитарных невусах нашел свое отражение в исследованиях российских и зарубежных авторов [3; 9; 29; 57; 67; 108; 168; 183]. Ранее в исследованиях проводили мексаметрию лишь в семи локализациях очагов витилиго у 21 пациента с целью оценки репигментации после меланоцитарной трансплантации; индекс меланина в коже измеряли у здоровых людей с помощью неинвазивных методов – спектрометрии и мексаметрии; были изучены ультраструктура и распределение меланосом в меланоцитах и окружающих кератиноцитах в очагах витилиго и в здоровой коже с помощью трансмиссионной электронной микроскопии; проводилась дерматоскопическая оценка очагов витилиго на предмет активности заболевания [3; 61; 57; 95; 179]. До сих пор продолжаются поиски простых, удобных в использовании и объективных методов диагностики для распределения пигмента в очагах гипопигментации при витилиго с целью стандартизации методики [49; 179]. Данные об измерении меланина в коже методом мексаметрии во всех очагах витилиго и на окружающей здоровой коже, нарушении роста волос и дерматоскопической характеристике

меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго в литературе ранее не встречались, что определило цель данного исследования.

Цель исследования

Совершенствование инструментальной неинвазивной диагностики кожи и меланинсодержащих структур у пациентов с витилиго на основании изучения распределения меланина в коже, пигментсодержащих придатках кожи и в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях.

Задачи исследования

1. Определить характер распределения меланина в очагах гипопигментации и на окружающей здоровой коже у пациентов с витилиго методом мексаметрии.

2. Установить возможную взаимосвязь уровня меланина в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже с длительностью заболевания и его прогрессированием.

3. Оценить характер распределения меланина в пигментсодержащих придатках кожи и особенности роста волос у пациентов с витилиго методом трихоскопии; сравнить нарушение роста волос у больных с витилиго и аутоиммунным тиреоидитом.

4. Определить дерматоскопические варианты распределения меланина в меланоцитарных невусах у пациентов с витилиго.

Научная новизна

Впервые установлены особенности распределения меланина в очагах витилиго: у 92,3 % пациентов в очагах на губах и подбородке характерно сохранение пигмента до 30 у. е., в очагах витилиго в области подбородка и ягодиц уровень меланина не отличался от здоровой кожи при визуальном различии пигментации, в области щек характерно отсутствие меланина в очагах у всех пациентов.

Впервые по данным мексаметрии показано отсутствие корреляции между уровнем меланина в очагах витилиго и уровнем меланина на окружающей здоровой коже, а также длительностью заболевания и характером течения (прогрессированием) процесса.

Впервые установлено, что при витилиго, кроме типичной для заболевания лейкотрихии, по результатам трихоскопии характерно изменение цикла роста волоса, проявляющееся уменьшением количества волос в височных областях у 66,7 % пациентов с трихоскопическими признаками хронического телогенового выпадения волос, которое встречалось чаще, чем у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (37,5 %).

Впервые показано, что меланоцитарные невусы при витилиго отличались преобладанием дерматоскопического паттерна «бесструктурная область» (гипопигментация) в 73,7 % доброкачественных новообразований, который в невусах у пациентов без витилиго встречался реже (50 %), а также впервые описан дерматоскопический паттерн «пигментное кольцо», представляющий собой регресс глобулярного компонента, который наблюдался в 12,5 % меланоцитарных новообразований.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствована методика оценки распределения меланина в коже с помощью мексаметрии, оценки пигментсодержащих придатков кожи с использованием трихоскопии и доброкачественных меланоцитарных новообразований с помощью дерматоскопии у пациентов с витилиго.

В дерматологическом кабинете Медицинского научно-образовательного центра Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета (МНОЦ ИМПЗ НГУ) оказывается первичная медико-санитарная специализированная помощь населению по вопросам неинвазивной и доступной диагностики витилиго согласно разработанным в процессе исследования практическим рекомендациям, которые дополняют стандартный визуальный клинический осмотр пациентов с витилиго

мексаметрией, трихоскопией и дерматоскопией, как наиболее чувствительными методами оценки меланина в депигментированных очагах на коже, ранней диагностики нарушения роста волос и оценки признаков регресса невусов для составления персонифицированной карты пациента с витилиго и дальнейшей возможностью объективного контроля заболевания.

На клинических примерах распределения уровня меланина в коже до и после лечения у пациентов с витилиго показана необходимость внедрения мексаметрии в дерматологическую практику, что позволит своевременно объективно оценивать изменения уровня меланина в очагах гипопигментации при клиническом визуальном отсутствии репигментации, что важно для разработки тактики динамического наблюдения.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели проведен поиск и анализ отечественных и иностранных научных исследований по этиологии, патогенезу, клинической картине витилиго и связи заболевания с сопутствующей патологией, по методам диагностики, в том числе методам обследования пациентов с помощью современных неинвазивных процедур для оценки определения пигмента в коже, ее придатках и в меланоцитарных доброкачественных невусах. В настоящем исследовании применяли следующие методы: анкетно-опросный, клинический, физикальный, инструментальный и статистический. Инструментальный метод диагностики пациентов с витилиго включал мексаметрию в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже, трихоскопию и дерматоскопию меланоцитарных невусов с фотодокументированием. Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с применением методов стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления витилиго не полностью отражают активность процессов меланогенеза в коже, о чем свидетельствуют данные

мексаметрии в очагах гипопигментации. Наблюдаются значительные расхождения между визуальной оценкой клинической картины витилиго (гипопигментированных пятен при осмотре) и данными мексаметрии в этих очагах. При аппаратном измерении пигмента выявляется наличие меланина в большинстве очагов витилиго, однако его уровень ниже, чем на здоровой коже.

2. Уровень меланина в очагах витилиго не зависит от длительности заболевания и прогрессирования процесса по шкале VIDA, отражая разнонаправленность изменений меланоцитарной функции на различных участках кожи и высокую роль местной реактивности при развитии патологического процесса. Также уровень меланина в очагах витилиго не коррелирует с уровнем меланина на здоровой окружающей коже, что обуславливает необходимость оценки уровня меланина неинвазивными объективными методами у каждого пациента во всех очагах гипопигментации.

3. Активность меланоцитов играет определенную роль в формировании волосяного стержня. При витилиго лейкотрихия является одним из клинических симптомов заболевания, но также наблюдаются изменения формирования волосяного стержня, определяемые по трихоскопии, отличающие пациентов с витилиго от пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом), что важно учитывать на диагностическом этапе.

4. Дерматоскопическая картина невусов при витилиго отражает общий процесс нарушения активности меланоцитов, что проявляется в преобладании бесструктурных гипопигментированных областей в дерматоскопической картине доброкачественных меланоцитарных новообразований и свидетельствует об уменьшении содержания меланина в невусных клетках. Существуют дерматоскопические особенности, характерные только для пациентов с витилиго, отражающие регресс пигментации в глобулярном паттерне меланоцитарных дермальных невусов, не связанный с возрастной инволюцией данного вида невусов.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: 12-м Весеннем симпозиуме Европейской ассоциации дерматологов и венерологов (EADV) (Валенсия, Испания, 2015); Конкурсе молодых ученых в рамках VIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2015 (Москва, 2015); 53-й Международной научной студенческой конференции – МНСК-2015 (Новосибирск, 2015); 4-м Всемирном Конгрессе международного дерматоскопического общества (Вена, Австрия, 2015); 24-м конгрессе Европейской ассоциации дерматологов и венерологов (EADV) (Копенгаген, Дания, 2015); конкурсе молодых ученых в рамках в рамках 10-го Международного форума дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2017 (Москва, 2017); 26-м конгрессе Европейской ассоциации дерматологов и венерологов – EADV (Женева, Швейцария, 2017); 24-м Всемирном конгрессе по дерматологии (Милан, 2019); 13-м Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2020 (Москва, 2020); конкурсе молодых ученых в рамках в рамках 14-го Международного форума дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2021 (Москва, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры фундаментальной медицины и Ученого совета Института медицины и психологии

В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (Новосибирск, 2021).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в работу Медицинского научно-образовательного центра при Институте медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (МНОЦ ИМПЗ НГУ), в учебный процесс и используются при составлении образовательных программ для студентов, ординаторов, программы дополнительного образования врачей Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полученные результаты используются в дистанционном курсе «Trip to skin» на платформе Coursera.org для врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, студентов и ординаторов с целью совершенствования у специалистов профессиональных компетенций по современным неинвазивным методам диагностики.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Указатель литературы включает 187 источников, из которых 171 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 12 таблиц и 22 рисунков.

Личный вклад автора

Автором подготовлен анализ и обзор литературы по теме исследования, разработаны протокол исследования и первичная документация. Осуществлен отбор пациентов, разработан план обследования. Автором лично осмотрены все пациенты, проведены анкетирование, мексаметрия, дерматоскопия и трихоскопия. Проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы, научная и практическая значимость проведенного исследования. Подготовлены публикации по теме исследования, оформлен текст диссертации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синтез меланина и его регуляция

Меланогенез является процессом образования меланина из тирозина с помощью ферментов тирозиназы и диоксифенилаланин-оксидазы (ДОФА-оксидазы). По современным представлениям предрасполагающими факторами патологического пигментообразования являются избыточное ультрафиолетовое облучение (УФ-облучение) – 52–63 % случаев, гормональные нарушения – 25–32 %, беременность – 18–24 % [82].

На одном квадратном сантиметре кожи находится около 1 200 меланоцитов, их количество практически не зависит от фототипа кожи, при этом у людей с темной кожей меланинообразующая функция выражена сильнее. Каждый меланоцит обеспечивает пигментом до 36 кератиноцитов. Меланоциты располагаются в базальном слое эпидермиса и имеют отростки, которые могут удаляться от клетки к кератиноцитам на расстояние до 100 мкм, контактируя между собой. Меланосомы, заполненные меланином, транспортируются по отросткам меланоцитов и передаются кератиноцитам. Меланин в кератиноцитах выполняет функцию фильтра с нейтральной оптической плотностью и поглощает ультрафиолетовое излучение. Структурно-функциональное объединение меланоцита с кератиноцитами называется меланиновой эпидермальной единицей [1].

Процесс синтеза меланина хорошо изучен. Диоксифенилаланин образуется из аминокислоты тирозина, далее через промежуточные соединения превращается в меланин, образуя в процессе полимеризации меланинопротеиновый комплекс [14].

Образование меланосом и синтез в них меланина – процессы независимые друг от друга, так как у пациентов с альбинизмом и витилиго в эпидермисе присутствуют меланоциты с меланосомами, которые не содержат премеланин и меланин. Синтез меланина начинается на внутренней мембране меланосом. Под действием фермента тирозиназы тирозин превращается в L-диоксифенилаланин-хинон (L-ДОФА-хинон).

Кроме тирозиназы принимают участие в процессе ионы кислорода и меди. Процесс синтеза меланина подразделяют на следующие этапы:

- ДОФА-хинон преобразуется в ДОФА-хром, содержащий индольное кольцо;
- ферменты 5,6-дигидроксииндол-2 карбоновая кислота – оксидаза (DHICA-оксидаза, или TRP-1) и ДОФА-хром-таутомераза (TRP-2) превращают ДОФА-хром в 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновую кислоту (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid – DHICA);
- происходит полимеризация 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты (DHICA) и образуется коричневый DHICA-меланин, содержащий от ста до тысячи мономеров 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты. На этом этапе должны присутствовать также ионы цинка и кислорода;
- ДОФА-хром может также превращаться в 5,6-дигидроксииндол (5,6-dihydroxyindole, DHI), в процессе полимеризации образуя черный или коричневый DHI-меланин (эумеланин), содержащийся в коже и волосах. DHI-меланин является нерастворимым в органических растворителях, а также устойчив к химической обработке.

Таким образом, нормальное протекание реакций биосинтеза меланина определяется наличием ферментов (тирозины, TRP-1 и TRP-2), молекулярного кислорода, ионов меди и цинка [2; 124].

Регуляция синтеза меланина – это сложный, каскадный процесс, в развитии которого важной является роль нервной системы, подтверждающаяся наблюдениями на симметричных участках кожи и по дерматомам нарушений пигментообразования [162]. Согласно свободно-радикальной теории регуляции синтеза меланина на фоне дефицита антиоксидантов появляются участки повреждения митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [39].

Механизмы меланогенеза и регуляция деятельности меланоцитов до настоящего времени остаются малоизученными, при этом важной является роль УФ-облучения как пускового механизма [104].

Рассматривают 2 пути регуляции:

1) Первый путь – через гипоталамус и аденогипофиз, который завершается стимуляцией выброса меланоцитстимулирующего гормона (МСГ) промежуточной долей гипофиза. Усиление окраски кожных покровов под влиянием МСГ осуществляется путем перемещения в меланоците меланосом и их дисперсии, а также за счет активации биосинтеза меланина. Точный механизм влияния МСГ на транспортировку меланосом в меланоцитах до конца не изучен. Предполагается, что это влияние через рецепторы на поверхности меланоцитов передается компонентам цитоскелета. Активация синтеза меланина в меланоците осуществляется путем непосредственного активирования тирозиназы МСГ. Выявлено, что МСГ могут продуцировать кератиноциты под воздействием ультрафиолета и других факторов (воспаление, травма). На синтез меланина оказывают также влияние гормоны надпочечников, щитовидной железы, половых желез, стресс, химические и физические факторы (нервные окончания могут вырабатывать нейропептиды, которые стимулируют синтез меланина) [8].

2) Второй путь опосредован эпифизом, вырабатывающим мелатонин, который подавляет функцию меланоцитов. Вследствие физиологического антагонизма между меланотропином и мелатонином результат зависит от преобладания того или другого гормона [1; 44].

Меланина в чистом виде не существует. Он очень быстро полимеризуется, вступает в комплекс с аминокислотами и белками меланосомального матрикса, образуя меланопротеин. В связи с этим практически невозможно выделить чистый меланин из тканевых структур, что является причиной возникновения сложностей в процессе изучения патогенетических механизмов нарушения синтеза меланина [14].

Меланин является веществом, растворимым в щелочи, обладает кислой реакцией; меланин нерастворим в органических растворителях, обесцвечивается окислителями (калия перманганат, перекись водорода, хлорная кислота и др.). Состав меланина включает: 55 % углерода, 30 % кислорода, 9 % азота, 4 % водорода и 2 % других веществ. Аминокислотный состав меланина изучен недостаточно,

известно лишь, что в меланинопротеиновый комплекс входят аминокислоты тирозин, аргинин, метионин, гистидин, триптофан, цистин и другие.

Структура меланина представляет собой длинноцепочечный полимер, что определяет его защитную и барьерную функции. Меланин, синтезируемый в коже человека, участвует при стрессовом воздействии и является составной частью иммунной системы организма, а также катализирует биохимические процессы, обладает ионообменными свойствами, инактивирует свободно-радикальные реакции, возникающие после воздействия ультрафиолета и ионизирующего излучения, а также реакции аутоокисления и ряда ферментативных процессов в коже. Основная функция меланина заключается в регуляции количества ультрафиолетового излучения, проникающего в кожу. Спектр поглощения перекрывает весь диапазон видимого света и УФ-диапазона. При поглощении УФ-света часть энергии меланин превращает в тепло, а другая часть расходуется на фотохимические реакции. Меланин и его предшественники могут полимеризоваться, окисляться и продуцировать свободные радикалы кислорода, повреждая клетки кожи. Выявлено, что у людей с первым фототипом кожи преобладает феомеланин, который способен сам окисляться, в результате чего образуются активные формы кислорода, повреждающие окружающие структуры клеток [5]. Меланин называют «обоюдоострым мечом кожи» из-за его способности самостоятельно генерировать свободные радикалы кислорода [8].

Возможным результатом свободнорадикальной реакции в ДНК клеток кожи является повреждение или апоптоз клетки.

Основным типом экзогенных повреждений ДНК является димеризация пиримидиновых оснований. Пиримидиновый димер – это дефект ДНК, который возникает в результате образования ковалентной связи между двумя пиримидиновыми основаниями (цитозином или тимидином) под действием УФ-лучей [62].

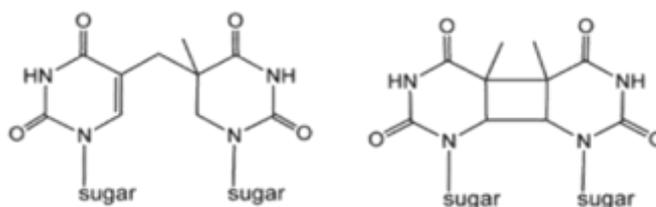
УФ-свет может вызвать разрыв двойной связи ДНК в клетках кожи и образование на этом месте ковалентной связи между двумя нуклеотидами.

Образование такого димера приводит к нарушению транскрипции на данном участке ДНК и дальнейшему возникновению мутаций.

В результате такой реакции возникает циклобутановый димер или пиримидин-(6,4)-пиримидиновые фотопродукты (Рисунок 1). В основе циклобутанового димера находится 4-углеродное кольцо, которое возникает на месте разрыва двух ковалентных связей соседних пиримидиновых оснований [69]. Реже образуются 6,4-пиримидиновые фотопродукты, они составляют одну треть от количества циклобутановых димеров, однако являются более мутагенными.

Репарация циклобутановых димеров осуществляется при помощи ДНК-фотолиазы и так называемой эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) [40].

Нарушение обмена меланина и недостаточная изученность этого процесса на биохимическом и молекулярном уровнях являются важными для поиска наиболее эффективных способов коррекции, своевременной диагностики ассоциированных заболеваний, динамического наблюдения гипохромий, в частности витилиго. Проводится достаточно большое количество исследований, касающихся изучения этиологии, патогенеза развития витилиго, что сохраняет клинический интерес к данной проблеме.



Примечание: Слева: 6,4-фотопродукт. Справа: циклобутановый димер.

Рисунок 1 – Пиримидиновые димеры

В мире проводилось достаточно большое количество исследований по аппаратным неинвазивным методам исследования кожи человека *in vivo*, которые являются наиболее стандартизированными и, следовательно, более объективными, чем обычный визуальный осмотр. Измерения количества

пигмента в коже (мексаметрия) проводились для оценки интенсивности аллергической или воспалительной реакции, вызванной ультрафиолетовым повреждением, для определения степени загара кожи и фототипа кожи, для оценки эффективности отбеливающих косметических процедур, для подтверждения диагноза меланомы, единичные работы – для оценки эффективности лечения витилиго [11].

Внедрение в практику неинвазивных объективных методов диагностики способствует повышению безопасности процедуры и удовлетворяет требованиям доказательной медицины, позволяет проводить контроль заболевания, а также приводит к повышению степени участия пациента в лечебно-диагностическом процессе и объективной оценке эффективности терапии.

1.2 Этиология, патогенез, клиническая картина и репигментация очагов при витилиго

Витилиго является хроническим системным приобретенным заболеванием, которое имеет непредсказуемое клиническое течение, характеризующееся появлением де- или гипопигментированных пятен на коже и слизистых оболочках в связи с исчезновением меланоцитов в пораженной области с или без лейкотрихии [127; 155]. Эти очаги могут возникать различных форм и размеров и присутствовать в любой области. Некоторые ученые отмечают, что количество меланоцитов может быть уменьшено в органах зрения и слуха, вследствие чего могут развиваться такие болезни, как увеит или даже нейросенсорная тугоухость от 13 до 16 % случаев [22; 147].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пациентов с витилиго в мире от 0,5 до 8,2 % от численности населения, что составляет около 30 миллионов человек. Заболевание встречается у обоих полов в равной степени, может дебютировать в любом возрасте, средний возраст дебюта составляет от 22 до 25 лет [14].

К основным триггерным внешним факторам, которые провоцируют возникновение витилиго, относят: стрессовые факторы, постоянное трение и травмирование кожи, инсоляцию и повреждающие кожу химические вещества; к внутренним триггерным факторам – инфекционные заболевания. В настоящее время нет убедительных данных, говорящих только о генетической теории развития витилиго. Предполагают скорее наследственную передачу лишь некоторых предрасполагающих факторов (иммунных и вегетативных), которые еще не говорят о генетической передаче самого витилиго [14; 83]. При обследовании пациентов с витилиго и пациентов контрольной группы на носительство у них таких распространенных вирусов, как цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, герпес-вирус человека 6-го и 8-го типов, вирус Эпштейн-Барр, вирус краснухи, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая, аденовирус была выдвинута вирусная теория возникновения витилиго [13].

Наиболее обоснованные и распространенные теории возникновения витилиго: аутоиммунная, теория оксидативного стресса и генетическая [168].

Аутоиммунную теорию возникновения витилиго предложил А. Logincz в 1959 году, предположив у пациентов с витилиго аутосенсibilизацию к собственным меланоцитам и ферменту тирозиназе. При аутоиммунном процессе выделяют два возможных варианта развития витилиго. Первый вариант основан на наличии у пациента первичного дефекта в иммунной системе, который ведет к аутосенсibilизации с образованием антител против меланина, тирозиназы или меланоцитов. Второй вариант основан на первичном повреждении меланоцитов, что ведет к образованию патологически измененных субстанций и последующей аутосенсibilизации. Существующие данные об иммунном статусе пациентов с витилиго весьма противоречивы и требуют продолжения исследований в этом направлении [182].

Теорию оксидативного стресса подтверждает ряд работ, показывающих, что при витилиго нарушается баланс между окислительным поражением клеток и антиоксидантной защитой. Избыточное накопление в коже больных витилиго свободных радикалов кислорода на фоне снижения активности ферментов

антиоксидантов приводит к повреждению меланоцитов и, соответственно, к возникновению гипопигментации [182]. Выявлено избыточное накопление перекиси водорода в эпидермисе у пациентов с витилиго, что ассоциируется со снижением активности и концентрации антиоксидантных ферментов эпидермальной каталазы и супероксиддисмутазы [59], также исследование биомаркера окислительного стресса – 8-оксо-2-дезоксигуанозина – показало его повышенный уровень в эпидермисе [10]. Косвенным подтверждением теории оксидативного стресса в развитии витилиго также может являться эффект применения антиоксидантов в терапии заболевания.

В основе генетической теории лежит ассоциация витилиго с локусами генов системы тканевой совместимости человека или лейкоцитарных антигенов человека (HLA) II класса: HLA-A2, HLA-DR3, HLA-DR4. Чаще ассоциируются с витилиго гены цитозольного белка, Nod-подобного рецептора подсемейства NALP (NLRP1) (17p13) и связывающего X-box белка-1 (XBP1) (22q12). Полиморфизмы гена (NLRP1) (17p13) представляют повышенный риск появления генерализованного витилиго в сочетании с аутоиммунными заболеваниями [116]. Ген XBP1 кодирует транскрипционный фактор, который регулирует экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) 2 класса. Генетические варианты rs2269577, расположенные в XBP1 промотора гена в области, связанной с витилиго, показали повышенную экспрессию [77]. Снижение адгезивных свойств мембраны меланоцитов происходит из-за снижения экспрессии рецептора, содержащий домен, гомологичный белку дискоидин 1 (DDR1), кодирующего трансмембранный рецептор тирозинкиназы [137].

На протяжении нескольких десятков лет продолжается дискуссия о роли генетических факторов в патогенезе витилиго. Наиболее частым подтверждением участия генетических факторов является результат исследования в родственных группах у больных с витилиго. Среди европейцев риск того, что сибсы пациента будут иметь такое же заболевание, составляет 6,1 %, что в 16 раз выше, чем в общей популяции, в которой витилиго составляет около 0,38 %. Похожий риск возникновения витилиго для родственников пациента определён в популяциях

европейцев – 7,1 %, в индо-пакистанских популяциях – 6,1 % и в испанской популяции – 4,8 %. Более низкий риск отмечается у отдалённых родственников. Сходные данные получены при исследовании китайских семей [76]. Также дополнительным подтверждением генетической теории является возраст дебюта заболевания. Средний возраст возникновения витилиго среди спорадических случаев в европейской популяции составляет 24,2 года, а в семьях с несколькими случаями заболевания – 21,5 года, различия статистически достоверны [63]. Таким образом, более раннее начало заболевания у больных, которые имели близких родственников с витилиго, и снижение риска заболевания у отдалённых родственников является типичной характеристикой полигенного заболевания.

Появлению витилиго редко предшествуют зуд, гиперестезии или эритема. Пятна при витилиго имеют четкие контуры, ровные или фестончатые края, чаще округлой формы. Цвет гипопигментированных пятен может быть от молочно-белого до белого. Кожа в очагах витилиго не имеет признаков атрофии и шелушения. Иногда в пятнах, расположенных на открытых участках тела (лице, шеи, груди, конечностях) и подверженных частому УФ-облучению, может наблюдаться гиперемия, шелушение кожи. Количество, локализация, размеры и форма пятен у каждого пациента индивидуальны [14].

Наиболее признанной и применяемой на практике является классификация, предложенная Vitis Global Issues Consensus Conference в 2012 г. [120; 142], согласно которой различают несегментарную, сегментарную и другие или неопределенные формы витилиго.

Несегментарные формы витилиго представлены акрофациальным (при поражении губ, кожи вокруг рта, кончиков пальцев, сосков, головки полового члена), слизистым (пятна на слизистой оболочке в нескольких областях, чаще встречается у лиц негроидной расы), распространенным (пятна расположены чаще симметрично в двух и более областях), универсальным (при депигментации более 80 % кожного покрова) и смешанным (при сочетании несегментарной и сегментарной форм) вариантами. Они являются наиболее распространенными,

для них характерно медленное прогрессирование и спонтанная репигментация в 10–20 % случаев.

К сегментарным формам относятся одно-, би- и мультисегментарная (в зависимости от количества пораженных сегментов), которые характеризуются наличием пятна или группы пятен, частично или полностью совпадающих с дерматомами или линиями Блашко, на коже одной стороны тела и часто сопровождаются лейкотрихией на пораженных участках кожи. Другие или неопределенные формы представлены фокусной (единичные пятна в одной области) и слизистой (единичные пятна на слизистой оболочке в одной области).

Часто в клинической картине у пациентов с витилиго отмечается появление невусов Сеттона (галоневусов), представляющих собой пигментные невусы с ободком депигментации вокруг них, ахромотрихии (раннее поседение волос), розового витилиго Миллиана, lip-tip синдрома (гипопигментация кожи дистальных фаланг пальцев и губ), лейкотрихии (потеря пигмента волос), лейконихии (образование на ногтевых пластинках белых пятен) [14].

Активность процесса при витилиго оценивают по шкале VIDA (Vitiligo disease activity), предложенной D. Njoo и соавт. (1999) [160]. Прогрессирование заболевания характеризуется увеличением существующих очагов витилиго или возникновением новых очагов в течение последнего года. Отсутствие роста пятен и появления очагов депигментации в течение более 1 года – характерные признаки стабильного течения витилиго. Шкала оценки активности витилиго VIDA исчисляется от +4 до –1, где +4 соответствует прогрессирующей стадии заболевания в последние 6 недель, +3 – прогрессирующей стадии в последние 3 месяца, +2 – прогрессирующей стадии в последние 6 месяцев, +1 – прогрессирующей стадии в последний год, 0 – стабильной стадии в течение более 1 года, –1 – стабильной стадии в течение более 1 года и самопроизвольной репигментации. Сроки активности процесса при витилиго оцениваются с помощью субъективного мнения самого пациента. По данным литературы, у 48 % пациентов активность заболевания оценивалась как +1. Не было выявлено значительной корреляции между показателем VIDA и полом, возрастом,

распространённостью депигментации или продолжительностью заболевания. Не было выявлено существенных различий между пациентами с активным течением заболевания (VIDA от +4 до +1) и пациентами со стабильным течением витилиго (баллы VIDA от 0 до -1) по полу, возрасту, распространённости депигментации, длительности заболевания. Показано, что у 2 пациентов с показателем VIDA +4, продолжительность заболевания и распространённость депигментации была меньше, чем у остальных 59 пациентов (с показателями VIDA от +3 до -1), в то время как пол и возраст существенно не различались между этими двумя группами [30].

Очаги витилиго могут, не изменяясь, существовать многие годы, но чаще всего патологический процесс на коже прогрессирует, сопровождается увеличением размера пятна депигментации, слиянием пятен и появлением новых очагов. Описаны также случаи самопроизвольной репигментации очагов витилиго. При репигментации появляется резкая фестончатость краев (краевой тип репигментации), сглаживание очертания границ, а также появление мелких точек пигмента в пятне депигментации (перифолликулярный тип репигментации), что обусловлено миграцией меланоцитов из волосяного фолликула. Самопроизвольная репигментация наблюдается у 30 % больных, преимущественно после УФ-облучения. Следует указать, что между очагами депигментации при витилиго и на окружающей здоровой коже существует особая зона, выделяемая как «трехцветное витилиго», выявляемая при сегментарной форме дерматоза [91]. Отдельно рассматриваются такая форма витилиго как несегментарная, она отличается определенной локализацией и прогрессирующим течением [123].

Известны очаги витилиго, которые быстрее подвергаются репигментации (кожа туловища), напротив, репигментация на коже дистальных фаланг кистей и стоп весьма сомнительна [87].

Поскольку вопрос о причинах и механизмах развития витилиго остаётся открытым, методы лечения, представленные в настоящее время, не отличаются высокой специфичностью, зачастую не обоснованы и малоэффективны [168].

Основными недостатками лечения витилиго являются его длительность и неспособность обеспечить длительную и полную репигментацию пятен, что приводит к неудовлетворительному клиническому исходу. Отсутствие прогресса в репигментации очагов витилиго в значительной степени обусловлено неполным пониманием регуляторных путей в активации меланоцитов в волосяном фолликуле, а также их способности к миграции, пролиферации и дифференцировке [168]. Репигментация очагов при витилиго происходит по разным клиническим паттернам, наиболее частым является перифолликулярный, что указывает на то, что волосяной фолликул является основным источником репигментации [44].

Репигментация очагов витилиго непредсказуема, не пропорциональна величине поражений и часто косметически недостаточна. У одного и того же пациента могут быть новые случаи депигментации очагов в сочетании с репигментацией других областей. Депигментированные области, где отсутствуют волосяные фолликулы (ладони, подошвы, слизистые оболочки или пограничные со слизистой оболочкой области), как правило, невосприимчивы к лечению из-за отсутствия основного резервуара меланоцитов [70].

При витилиго меланоциты отсутствуют или количественно уменьшаются в эпидермисе и луковице волосяного фолликула. Тем не менее, предшественники меланоцитов и стволовые клетки присутствуют в области бугорка волосяного фолликула, где они могут быть активированы для пролиферации, миграции и дифференцировки в ответ на ультрафиолетовый свет [117]. До настоящего времени не доказано, имеются ли нарушения в стволовых клетках и предшественниках меланоцитов в области бугорка волосяного фолликула в коже у пациентов с витилиго.

Для достижения репигментации требуется длительная терапия (12–24 месяцев) в связи с отсроченной эффективностью, также впоследствии может потребоваться поддерживающая терапия, однако лицам с фототипами от I до III узкополосная фототерапия не должна превышать 200 процедур [85; 144].

Длительная PUVA-терапия (псорален плюс ультрафиолет А с длиной волны 315–400 нм) ассоциирована с повышенным риском развития рака кожи у пациентов с псориазом (особенно плоскоклеточного рака кожи). В отличие от пациентов с псориазом, лечение PUVA у пациентов с витилиго, по-видимому, не связано с раком кожи (однако наблюдения были непродолжительными, а число пациентов в этих исследованиях было ограниченным) [86; 131]. Некоторые исследователи предполагают, что долгосрочный риск канцерогенеза при узкополосной ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм (NB-UVB, narrowband UVB phototherapy) при витилиго меньше, чем при псориазе из-за более низкой UVB дозы при лечении и редкого использования иммуносупрессивных препаратов [144].

В качестве основного метода лечения витилиго используется фототерапия: широкополосная UVB, узкополосная UVB (NB-UVB), эксимерный лазер и псорален с UVA (PUVA). Основным предлагаемым механизмом репигментации при витилиго под действием ультрафиолета является апоптоз аутореактивных Т-клеток и стимуляция пролиферации и миграции меланоцитов окружающей кожи и предшественников меланоцитов в волосяных фолликулах. В настоящее время для лечения генерализованного витилиго NB-UVB является «золотым стандартом» [132]. В исследованиях было выявлено, что у 67 % пациентов с витилиго, которые в течение 4 месяцев получали фототерапию NB-UVB два раза в неделю, наблюдалась значительная репигментация по сравнению с пациентами, получавшими PUVA два раза в неделю, с репигментацией лишь у 46 % человек [118; 184]. Помимо своей эффективности, NB-UVB обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с PUVA, в основном, благодаря отсутствию побочных эффектов, связанных с псораленом [71]. Эффективность эксимерного лазера в плане репигментации пятен витилиго при локализованных формах составляет до 75 % [17].

Способность к стойкой репигментации зависит от типа стимула: узкополосная ультрафиолетовая терапия преимущественно индуцирует перифолликулярную репигментацию, PUVA-терапия демонстрирует сходный вид репигментации, кроме того, она была описана как длительная и стабильная, в то

время как местные или системные кортикостероиды вызывали диффузный тип репигментации [43; 44].

Важность выделения той или иной причины, формы витилиго, способности к репигментации имеет значение для дифференцированного подхода к лечению данных пациентов, причем необходимо помнить о сочетании витилиго с системными аутоиммунными заболеваниями.

1.3 Сочетание витилиго с аутоиммунными заболеваниями

Высокие уровни сывороточных циркулирующих аутоантител были обнаружены у 5–10 % больных с витилиго. Это преимущественно иммуноглобулины G (IgG) класса 1 и 2, в частности, анти tiroзинсвязывающие белки (anti-TRP-1 и anti-TRP-2). Однако роль антимеланоцитарных антител в патогенезе витилиго остается неопределенной, и было высказано предположение, что их присутствие может быть вторичным [182]. Ломоносов К. М. и соавт. (2013) оценивали клиническую значимость ряда естественных аутологичных антител (ауто-АТ) к органам и системам организма у больных витилиго. Получены данные о частом (до 30 %) сочетании витилиго с изменениями в нервной системе и другими формами патологии, в том числе на доклинической стадии развития заболеваний, при этом не обязательно, хотя и достаточно часто, формирующаяся патология имела аутоиммунную природу. У 36 % больных выявлены ауто-АТ к тиреоглобулину и ауто-АТ к инсулину, у 44 % больных отмечали пограничное либо статистически значимое повышение содержания ауто-АТ к белкам S100 (трофический фактор серотонинергических нейронов) [6].

Согласно нейрогенной теории, депигментация формируется вследствие функционального дефицита индоламиновой и катехоламиновой систем, возникающего в ответ на стресс, нарушений функционирования нейротрансмиттерной системы, пептидов и рецепторов, причем депигментация является одним из возможных симптомов соматизированных расстройств.

Исследования с помощью иммуногистохимии показали, что число CD11c+ миелоидных дендритных клеток и CD207+ клеток Лангерганса в коже на границе очагов витилиго увеличено [156]. Также обнаружено повышенное количество CD1a+ и CD83+ дендритных клеток в зонах депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи очагов витилиго [9].

Получены данные об активации в коже больных витилиго Т-клеточных иммунных реакций с вовлечением в патологический процесс CD4+ и CD8+ лимфоцитов [4]. Функциональные дефекты в периферических регуляторных Т-клетках наблюдались у половины обследованных с нестабильным витилиго [73]. Эффективность применения иммуносупрессивной терапии с использованием системных и местных кортикостероидов подтверждает участие иммунных механизмов в патогенезе витилиго [159].

Витилиго часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями у больных и их родственников, такими как системная красная волчанка, псориаз, алопеция, галоневусы и, главным образом, аутоиммунный тиреоидит – до 40 % [7; 158]. Аутоантитела к гормонам щитовидной железы (ТНАб): Т3 (Т3-Ab) и/или Т4 (Т4-Ab) достаточно редко встречаются в общей популяции, но они могут определяться при некоторых аутоиммунных заболеваниях, при которых щитовидная железа не поражена. В этих случаях обнаружение ТНАб расценивается как ранний, доклинический признак аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Результаты исследования показали, что у 97,5 % больных с витилиго выявляется, по крайней мере, один тип аутоантител к гормонам щитовидной железы. В связи с этим актуальны дальнейшие исследования и введение обязательного скрининга для выявления аутоиммунной патологии щитовидной железы у больных с витилиго [94].

Акаю В. Н. и соавт. (2010) выявили у 55 % пациентов ассоциацию витилиго с системными аутоиммунными заболеваниями: тиреоидитом Хасимото – в 31 % случаях, алопецией – в 12,5 %, пернициозной анемией – в 8,7 % и сахарным диабетом 1 типа – у 2,5 %. Нейросенсорную тугоухость наблюдали у 37,7 %

больных. Таким образом, витилиго является частью системного аутоиммунного процесса [67].

Невус Сеттона часто встречается у больных витилиго и иногда ему предшествует. Сочетание галоневуса и витилиго колеблется в различных исследованиях между 1 % и 47 % [103; 152].

Сочетание витилиго и псориаза объясняется тем, что эти заболевания имеют общие черты: ассоциацию с геном NALP1, активацию Th1 и Th17 клеточных путей иммунной системы, нейропептидов и наличие явления Кебнера [130; 134; 145].

В настоящее время все чаще псориаз рассматривают как аутоиммунное заболевание, опосредованное Т-лимфоцитами, играющими ключевую эффекторную роль, стимулируя развитие и поддержание заболевания. Дендритные клетки, продуцирующие фактор некроза опухолей (TNF) и интерлейкин-23 (IL-23), стимулируют активацию как CD4+, так и CD8+ Т-клеток, которые, в свою очередь, мигрируют в эпидермис. После распознавания аутоантигенов Т-клетки продуцируют Th17-цитокины, такие как IL-17A, IL-17F и IL-22, индуцируя гиперпролиферацию кератиноцитов [65].

Таким образом, в развитии витилиго значима роль аутоиммунных механизмов, что подтверждается частым сочетанием витилиго с системными аутоиммунными заболеваниями, в том числе аутоиммунным тиреоидитом, наличием аутологичных антител к различным органам и тканям организма и эффективностью применения иммуносупрессивной терапии. Важным является изучение клинических особенностей течения витилиго, так как это ключевой момент в дифференцированном подходе лечения данного заболевания.

1.4 Патология пигментсодержащих придатков кожи, аутоиммунная составляющая

Алопеция (др.-гр. αλωπεκία, лат. alopecia – облысение, плешивость) – патологическое диффузное или очаговое выпадение волос, приводящее к поредению или полному их исчезновению в определенных областях головы или

туловища. Общее количество волос на голове составляет около 100 тысяч. В норме в сутки выпадает и обновляется 50–150 волос. У блондинов наблюдается максимальная плотность волос, однако светлые волосы тонкие, их диаметр всего 0,05 мм, у шатенов – 0,06–0,08 мм, у рыжих – почти 0,1 мм. Скорость роста волос – 0,3–0,5 мм в сутки. Средняя густота волос теменной области – 250–350 волос/см², затылочной и височной – 150 – 250 волос/см² [15].

У здоровых женщин 90 % волос (у мужчин 85 %) находятся в фазе анагена, 1–2 % – катагена и около 8–10 % (у мужчин 13–15 %) – телогена. В последние годы стали выделять такие фазы, как экзоген (телоптоз) – часть фазы телогена, длящаяся несколько дней, в это время происходит непосредственное выпадение старого волосяного стержня; кеноген – период физиологического/патологического отдыха волосяного фолликула продолжительностью до 9–12 месяцев, наблюдающийся в пубертатном периоде у пациентов с андрогенетической алопецией (АГА) [15]. Продолжительность каждой фазы жизненного цикла волосяного фолликула и их смена контролируются экспрессией генов в стволовых клетках, обусловлены микроокружением клеток и влиянием на них системных факторов (вегетативной нервной системы, глюкокортикостероидов и др.). Выявлены различные агонисты и антагонисты пролиферации клеток волосяных фолликулов, экспрессия которых меняется в разные фазы цикла [52; 98].

В настоящее время рациональная и комплексная классификация алопеций на основе этиопатогенетических принципов отсутствует [84]. Условно выделяют рубцовые и нерубцовые алопеции. На долю нерубцовых алопеций приходится до 95 % всех заболеваний волос. Данная группа представлена очаговой, диффузной и андрогенетической алопецией.

Очаговая или «гнездная» алопеция (*alopecia areata*) является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием с генетической предрасположенностью и характеризуется повреждением волосяных фолликулов в фазе анагена – активного роста волос, в результате чего выпадают волосы участками округлой или овальной формы на голове, лице и туловище [96]. Различают очаговую, многоочаговую, субтотальную, тотальную и универсальную

формы заболевания. Потеря волос может занимать обширные участки, при тотальной алопеции происходит потеря всех волос на волосистой части головы, при универсальной – потеря всех волос на теле, что характеризуется высокой рефрактерностью к проводимой терапии. В некоторых случаях поражаются ногтевые пластинки, причем это может предшествовать алопеции или происходить одновременно либо после алопеции. Болезнь поражает и взрослых, и детей. Риск развития очаговой алопеции, по данным некоторых авторов, составляет 1,7 % [47; 122].

Существует клиническая неоднородность при очаговой алопеции у женщин и мужчин. Уровень заболеваемости очаговой алопецией выше у женщин (соотношение женщин и мужчин 2,3:1), причем у лиц женского пола алопеция чаще диагностирована, чем у лиц мужского пола, в подростковом возрасте (возраст 10–20 лет, $p = 0,083$) с сопутствующими заболеваниями ногтевых пластинок ($p = 0,0257$), сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, в частности заболеваниями щитовидной железы ($p = 0,058$). У мальчиков алопеция диагностирована чаще, чем у девочек, в детстве в возрасте до 10 лет ($p = 0,067$), с гнездной алопецией в семейном анамнезе ($p = 0,004$) [75].

Выделяют некоторые прогностические факторы неблагоприятного течения заболевания: выпадение волос за пределами волосистой части головы, офиазис; длительность заболевания более одного года; отягощенный семейный анамнез; наличие атопии (атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз); сопутствующие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит наблюдается у 20 % пациентов); дистрофические изменения ногтевых пластин. Высокий уровень спонтанных ремиссий гнездной алопеции затрудняет объективную оценку эффективности лечения [15].

Среди теорий патогенеза очаговой алопеции выделяют аутоиммунную (иммунную), генетическую и нейрогенную.

Аутоиммунная (иммунная) теория является основополагающей, наиболее распространенной и применяемой. При очаговой алопеции в волосяных фолликулах имеется инфильтрация лимфоцитов, в том числе Т-клеток

и естественных клеток-киллеров, что приводит к выпадению волос [80]. Отличительной чертой активности очаговой алопеции является наличие перibuльбарной лимфоцитарной инфильтрации в волосяных фолликулах в фазе анагена. Из лимфоцитов главную роль играют естественные Т-киллеры CD8NKG2D, посредством которых происходит активация естественных рецепторов цитотоксичности (NKG2D) специфическими белками (лигандами) на их поверхности [23]. Одними из клеток-мишеней при аутоиммунном процессе при алопеции одно время считались меланоциты, однако до сих пор не обнаружены специфические аутоантитела против этих клеток [126].

Многие пациенты связывают возникновение алопеции и ее прогрессирование со стрессовыми событиями в их жизни. Описаны изменения в иннервации волосяных фолликулов, которые подтверждают роль нервной системы в развитии очаговой алопеции [119]. На мышинной модели показана регуляция молекулярных сигналов воспалительного ответа при воздействии нейропептида субстанции P (SP) на иммунные клетки – естественные натуральные киллеры (NK-1R) – при алопеции: в активную стадию заболевания обнаружено увеличение SP-иммунореактивных нервных волокон и повышение концентрации субстанции P в коже, в более поздние стадии алопеции, в противоположность этому, число SP-иммунореактивных нервных волокон и уровень субстанции P в коже стали уменьшаться, однако произошло увеличение SP-фермента нейтральной эндопептидазы [153]. Известно, что субстанция P и пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), экспрессируются в эккринных железах кожи головы у пациентов с очаговой алопецией [96]. Данные исследования демонстрируют взаимосвязь между центральной и периферической нервными системами, а также иммунной системой кожи.

Аутоиммунные заболевания характеризуются потерей иммунотолерантности к собственным антигенам, что приводит к активации иммунной системы и повреждению тканей организма. Среди механизмов аутоиммунных процессов выделяют генетическую предрасположенность, играющую небольшую роль в развитии данных заболеваний, что связано с низким

уровнем пенетрантности генов [25]. Однако у отдельных семей показаны генетические детерминанты, сильно влияющие на развитие аутоиммунных заболеваний по аутосомно-доминантному типу, таких как аутоиммунный тиреоидит, витилиго и очаговая алопеция. Генетическая предрасположенность основана на связи локусов HLA I класса при развитии очаговой алопеции, но не аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [27]. В аутоиммунном воспалении очаговой алопеции участвуют такие локусы HLA I, как гены UL16-связывающего белка, Т-лимфоцит-связывающего белка 4 (CTLA4), интерлейкинов (IL-2/IL-21, IL-2RA) и несколько генов, контролирующих дифференцировку регуляторных Т-клеток [78].

Arts P. и др. в 2015 г. в исследовании определили мутацию гена супрессора цитокинового сигнала 4 (SOCS4) при аутоиммунных заболеваниях [18]. SOCS4 является ингибитором сигнального белка и активатором транскрипции (STAT3), передающим сигнал рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). При мутации гена SOCS4 вырабатывается интерлейкин-6, который является индуктором аутоиммунных заболеваний [154; 169]. Предположительно, интерлейкин-6 можно считать одним из механизмов развития очаговой алопеции, что подразумевает применение таргетной терапии анти-интерлейкином-6 (Тоцилизумаб) для лечения этого заболевания. Тем не менее требуется проведение дополнительных исследований сложных механизмов действия супрессора цитокинового сигнала 4 (SOCS4), ведущих к возникновению аутоиммунных процессов, а также определение потенциальной роли этого пути в применении таргетной терапии [18].

У пациентов с очаговой алопецией известно развитие других аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит и витилиго [34]. В ретроспективном исследовании амбулаторных карт 38 пациентов (36 женщин и 2 мужчин), у которых диагностированы дерматологические заболевания, ассоциированные с заболеваниями щитовидной железы, показано, что у 22 % пациентов наблюдали очаговую алопецию, у 18 % – красный плоский лишай. При этом среди патологии щитовидной железы чаще

всего встречали аутоиммунный тиреоидит (63 % пациентов), реже наблюдали узловой зоб (26,3 %) и гипотиреоз (10,7 % пациентов) [50]. Таким образом, показана значимая связь очаговой алопеции и аутоиммунного тиреоидита, что требует введения обязательного скрининга для выявления аутоиммунной патологии щитовидной железы у больных с очаговой алопецией.

У женщин с алопецией риск развития рака щитовидной железы значительно выше (ОШ = 2,39, ДИ 97,5 %) [186]. Также показано, что у пациентов с облысением выявлен высокий риск развития болезни Грейвса, в отличие от пациентов с тиреоидитом Хашимото.

Диффузное телогеновое выпадение волос является одним из самых распространенных видов диффузного выпадения волос. Телогеновая алопеция (ТА) является гетерогенным заболеванием. Выделяют 3 основные группы заболевания, среди которых преждевременное вступление в фазу телогена, которое подразделяется на 3 вида: лекарственно-индуцированная, при дефицитных состояниях и «аутоиммунная» алопеция [136]. Проводится некоторая аналогия с очаговой алопецией, так как присутствует запускающая роль эмоционального стресса, триходиния и частая ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом.

Предполагается, что в патогенезе «аутоиммунной» телогеновой алопеции при сопутствующих аутоиммунных состояниях (аутоиммунном тиреоидите, АИТ) отводится основная роль преждевременному вступлению в фазу телогена [109].

В литературе описаны случаи диффузной алопеции при системной красной волчанке, потенциально отражающие активность процесса, при этом наблюдается увеличение процентного соотношения волос в фазе катагена и телогена с межфолликулярными телеангиэктазиями при трихоскопии, что позволяет предположить, что при системной красной волчанке преимущественно выпадают волосы в фазе анагена, подобно выпадению волос у пациентов с очаговой алопецией [174]. Диффузное телогеновое выпадение волос при системной красной волчанке через 3–6 месяцев после начала заболевания является результатом тяжелых катаболических эффектов и повышенных уровней циркулирующих

провоспалительных цитокинов вокруг волосяных фолликулов, а также результатом применения лекарственных средств, включая хлорохин, гидроксихлорохин, ацитретин, азатиоприн, циклоспорин и дексаметазон. При этом телогеновое выпадение волос трихоскопически характеризуется пустыми волосяными фолликулами и многочисленными пушковыми волосами, а гистологическая картина – нормальным общим количеством волос, нормальным количеством терминальных волос и увеличением количества волос в фазе телогена более чем на 20 % в отсутствие какого-либо воспаления или рубцевания [113; 175].

В большинстве случаев телогеновая алопеция протекает субклинически, поэтому ее истинная распространенность в значительной степени неизвестна. Острое телогеновое выпадение волос (длительностью менее 6 месяцев) наблюдают как у женщин, так и у мужчин, причем женщины более восприимчивы. Хроническое телогеновое выпадение волос (длительностью более 6 месяцев с волнообразным течением) обычно диагностируют чаще у женщин среднего возраста – от 30 до 60 лет. Телогеновая алопеция у детей встречается довольно редко – в 2,7 % случаях [21].

Телогеновое выпадение волос возникает на различные физические и психологические (стресс) воздействия, причем интенсивность выпадения зависит больше от тяжести и продолжительности воздействия, чем от типа триггера. Также рассматривается роль индивидуальной восприимчивости к провоцирующим факторам [84; 112].

К причинам телогеновой алопеции относят заболевания щитовидной железы, железодефицитную анемию, энтеропатический акродерматит (множественный дефицит карбоксилазы), дефицитные состояния, связанные с неполноценным питанием (менее 0,8 г/кг белка и менее 1 200 ккал/сут), заболевания поджелудочной железы и синдром мальабсорбции, дефицит цинка, гипервитаминоз А, интоксикацию лекарственными и химическими веществами, инфекционные болезни, послеродовую и связанную с отменой контрацептивов алопецию, психоэмоциональный стресс.

Катехоламины, пролактин и фактор роста нервов (NGF) – классические биорегуляторы системного ответа на стресс, влияющие на цикл роста волос и приводящие к их усиленному выпадению. В патогенезе также участвует субстанция Р (SP). Антагонист специфического рецептора SP (NK-1) в перспективе может быть использован при лечении стресс-индуцированной телогеновой алопеции [24].

Телогеновое выпадение волос при заболеваниях щитовидной железы, как правило, обратимо при восстановлении эутиреоидного состояния, за исключением длительного гипотиреоза, когда волосяные фолликулы могут атрофироваться. Патологические уровни антител к тиреопероксидазе (ТПО-АТ) найдены у 38,9 % пациентов с очаговой алопецией, у 24,1 % пациентов с телогеновой алопецией и телогеновой алопецией совместно с андрогенетической, у 17,6 % пациентов с телогеновой алопецией в стадии ремиссии, у 4,5 % пациентов с андрогенетической алопецией [35]. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы проявляются тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса (Базедова болезнь), которые ассоциируются с другими аутоиммунными заболеваниями, например, с очаговой алопецией и витилиго. Антитела к тиреопероксидазе при тиреоидите Хашимото выявляют у 85–90 % пациентов, при этом распространенность их в общей популяции составляет 3–5 % [165]. Этиопатогенез телогеновой алопеции при аутоиммунном тиреоидите до конца не известен. Предполагается воспалительная природа заболевания, учитывая дистрофию анагеновых волос, триходинию и хороший терапевтический ответ на кортикостероиды, кроме того, антитела к тиреопероксидазе могут поддерживать аутоиммунный процесс [35; 170]. Снижение концентрации йодтиронинов (трийодтиронина и тироксина) при гипотиреозе опосредовано снижает пролиферацию клеток кожи и ее придатков. У некоторых пациентов ингибирование митозов индуцирует фазу катагена и задерживает последующий переход из телогена в анаген. Патогенез выпадения волос при гипертиреозе до сих пор не известен [109].

Фолликулярные матричные клетки волосяного фолликула являются одними из наиболее быстро делящихся клеток и, следовательно, чрезвычайно чувствительными к любым незначительным снижениям уровня железа (кофактора в синтезе ДНК). Дефицит железа при нормальном уровне гемоглобина встречается в 20 % случаях и манифестирует со снижением ферритина в сыворотке ниже 20 мг/л [109]. Уровень ферритина в сыворотке крови, по данным разных авторов, должен поддерживаться на уровне выше 40 нг/дл [54], выше 70 нг/дл [173]. Уровень сывороточного ферритина может быть повышен при анемии, причиной которой являются различные хронические заболевания. Следовательно, могут потребоваться дополнительные исследования: содержание железа и цинка в эритроцитах, концентрация трансферрина, концентрация сывороточного железа и трансферрина [84].

Хроническое диффузное телогеновое выпадение волос может быть первичным и вторичным в зависимости от провоцирующих факторов. В большинстве случаев триггерные факторы развития хронического телогенового выпадения волос остаются не выясненными. Трихограмма является полуинвазивным методом с депиляцией 60–80 волос из 2 стандартных зон (первая точка находится на расстоянии 2 см от фронтальной и 2 см от срединной линии головы, вторая точка – на 2 см латеральнее затылочного бугра) и исследованием корней волос методом микроскопии. При телогеновой алопеции по трихограмме определяется увеличение волос в стадии телогена более 15 % равномерно по всей поверхности волосистой части головы (в лобно-теменной и затылочной областях), в отличие от андрогенетической алопеции, при которой у женщин происходит разрежение волос в области пробора, а затем и в центральной части лобно-теменной области, при этом количество телогеновых волос по трихограмме в лобно-теменной области больше 15 %, а в затылочной – меньше 15 %. Если количество волос в стадии телогена больше 15 % в лобно-теменной и затылочной областях, то ставят диагноз андрогенетической и телогеновой алопеции. При фототрихограмме используют те же стандартные точки и сбрасывают волосы, а затем подсчитывают отросшие волосы с учетом телогеновых волос.

Трихоскопия – это неинвазивный полуколичественный метод, представляющий собой дерматоскопию волосистой части головы. Соотношение волос в фазах анагена и катагена при хронической диффузной телогеновой алопеции менее 8 : 1, в норме – 14 : 1. Густота волос может быть нормальной, однако может присутствовать визуальное некоторое разрежение с короткими волосами вдоль лобно-височной области [35; 84; 109].

Для волосистой части головы при трихоскопии или видеотрихоскопии может быть использован ручной дерматоскоп ($\times 10$ -кратное увеличение) или видеодерматоскоп с линзами в диапазоне от $\times 20$ до $\times 1\,000$ увеличением. Поднимается вопрос о потенциальной пользе этой методики в диагностике заболеваний волос и кожи головы, однако этот метод еще не до конца стандартизирован и нет четких критериев для диагностики некоторых приобретенных заболеваний волос и волосистой части головы [172].

Дифференциальная диагностика телогеновой алопеции проводится с андрогенетической алопецией на ранней стадии заболевания у женщин. Для верификации диагноза может быть использована панч-биопсия [81]. Согласно исследованию Sinclair R. и др. (2004), в котором участвовало 600 женщин с хроническим диффузным телогеновым выпадением волос без видимого уменьшения густоты волос, после проведения биопсии волосистой части головы у 60 % женщин обнаружены признаки фолликулярной миниатюризации, патогномоничные для андрогенетической алопеции, только 40 % пациенток имели телогеновую алопецию [163]. Триходиния в виде боли, дискомфорта и/или парестезий на коже волосистой части головы у пациентов с телогеновой алопецией выявляется до 29 % случаев, это чаще, чем у пациентов с андрогенетической алопецией. Триходиния может являться признаком активного воспалительного процесса (по аналогии с очаговой алопецией) [170].

Rakowska A. и др. в 2009 году определили критерии андрогенетической алопеции, которые важны в дифференциальной диагностике с хроническим диффузным телогеновым выпадением волос. В исследовании участвовали 131 женщина (59 – с андрогенетической алопецией, 33 – с хронической

телогеновой алопецией, 39 – здоровых женщин). Диагноз был основан на клиническом обследовании и гистопатологии. Исследование волос проводили в лобной, затылочной и височных областях с двух сторон под 20- и 70-кратным увеличением, получали по пять изображений – по одному с 20-кратным, по четыре с 70-кратным увеличением. Различия между левой и правой височными областями статистически не имели значения, поэтому результаты были представлены только для одной (левой) височной области. К большим критериям андрогенетической алопеции у женщин относятся: количество «желтых точек» более 4-х в четырех изображениях (70-кратное увеличение) в лобной области; средняя толщина волос в лобной области меньше по сравнению с затылочной; количество истонченных волос (толщина меньше 0,03 мм) на 10 % больше в лобной области (согласно авторам истонченные волосы с толщиной меньше 0,03 мм, волосы средней толщины – 0,03–0,05 мм, утолщенные волосы – больше 0,05 мм). К малым критериям относятся: соотношение в лобной и затылочной областях одного волоса в волосяном фолликуле более 2 : 1 под 20-кратным увеличением, соотношение числа пушковых волос в лобной и затылочной областях более 1,5 : 1 под 70-кратным увеличением, соотношение волосяных фолликулов с перифолликулярной гиперпигментацией в лобной и затылочной областях более 3 : 1 под 20-кратным увеличением. Для постановки диагноза андрогенетической алопеции достаточно 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия. Эти трихоскопические критерии позволяют диагностировать андрогенетическое выпадение волос с 98 % специфичностью [56].

К ранним трихоскопическим критериям андрогенетической алопеции у женщин относятся:

- различие в диаметре волос в более чем 20 % волос, оцениваемое с помощью трихоскопии (в теменной области по сравнению с затылочной), наличие пушковых волос ($< 0,03$ мкм, ≥ 7 пушковых волос) в теменной области на 1 см^2 ;

- уменьшение доли тройных волосков и увеличение доли единичных волосков на фолликулярную единицу в теменной области (≥ 25 %) по сравнению с затылочной областью [105; 167].

Также могут присутствовать желтые точки и перифолликулярная пигментация, отражающие тяжесть андрогенетической алопеции, однако данные трихоскопические признаки не являются специфическими [171].

Дифференциальную диагностику проводят с диффузной гнездовой алопецией, которая обычно протекает с триходинией, наличием при трихоскопии «черных точек» и волос в виде «восклицательных знаков», но с минимальным разрежением волос на здоровой коже волосистой части головы. Волосы в виде «восклицательных знаков» не являются специфическим признаком, так как они могут встречаться также при трихотилломании. По данным трихоскопии «желтые точки» выявляют на всех стадиях заболевания, их количество коррелирует с тяжестью процесса [172]. Патогномоничным гистологическим признаком при очаговой алопеции является наличие перибульбарных лимфоцитарных инфильтратов [41]. Психогенная псевдоалопеция связана с дисморфофобическим расстройством личности, при котором не наблюдаются какие-либо объективные признаки заболевания. Нихилодермия является первичным эмоциональным расстройством и сопровождается отсутствием каких-либо объективных признаков заболевания с упорной потребностью пациента в медицинском обследовании [42; 121].

Нарушение волосяного фолликула при витилиго, в основном, сопровождается лейкотрихией, достаточно часто витилиго ассоциируется с очаговой алопецией. Однако до настоящего времени не известны какие-либо другие нарушения роста волос при витилиго.

1.5 Характеристика меланоцитарных невусов при витилиго

Витилиго является аутоиммунным заболеванием кожи, в основе которого лежит реакция против меланоцитов. Однако до конца взаимосвязь аутоантител и клеток, содержащих пигмент, не изучена.

Галоневусы или невусы Сеттона имеют строгую ассоциацию с витилиго и могут быть предшественниками или маркерами витилиго. Около 20 % пациентов с галоневусами имеют витилиго. Наличие невусов Сеттона считается одним из факторов риска прогрессирования заболевания [88]. Согласно данным

европейских исследований [28; 29], у пациентов с множественными галоневусами выше риск возникновения витилиго и других аутоиммунных заболеваний по сравнению с пациентами с единичными галоневусами. Проведенное исследование 127 лиц с витилиго показало, что среди больных с сегментарной формой, перешедшей в смешанную, достоверно чаще наблюдали галоневусы и лейкотрихию. Кроме этого, показано, что наличие несегментарной формы витилиго и галоневусов также ассоциировано с ранним началом заболевания и отягощенным семейным анамнезом по раннему поседению [90].

Среди остальных типов меланоцитарных невусов описаны единичные случаи ассоциации витилиго и голубого невуса, невуса Ота и лентигозного невуса [20; 115; 181].

Существуют предположения, что более высокое воздействие меланоцитарных антигенов в пигментных образованиях кожи (особенно в средних и гигантских меланоцитарных невусах) может способствовать направленной иммунной реакции против меланоцитов, приводя к развитию витилиго, при этом механизм может быть аналогичным развитию депигментации, называемой меланомо-ассоциированной депигментацией, у пациентов с меланомой [139; 166; 187]. При меланомо-ассоциированной депигментации первичным считается поражение в самой меланоме, формируя специфический иммунный инфильтрат, в результате чего также поражаются «нормальные» эпидермальные меланоциты. У этих пациентов были обнаружены аутоиммунные антитела против антигенов, которые также присутствуют в эпидермальных меланоцитах (например, анти-gp100, анти-тирозидаза) [178]. Аналогичные изменения также были описаны у пациентов с галоневусами [89].

Дерматоскопия является оптическим методом, который позволяет наблюдать определенные структуры в меланоцитарных образованиях кожи. В дерматоскопических структурах меланоцитарных поражений, в том числе меланоцитарных невусов и меланоме, основными компонентами являются: пигментная сеть, точки и глобулы, полосы. Нерегулярность этих структур помогает отличить доброкачественные меланоцитарные невусы от меланомы.

В литературе описаны дерматоскопические паттерны доброкачественных невусов у пациентов с окуло-кожным альбинизмом. Определены восемь основных паттернов: однородный бесструктурный паттерн (n = 28; 33,7 %), глобулярный паттерн (n = 27; 32,5 %), ретикулярный паттерн (n = 8; 9,6 %), периферический ретикулярный паттерн с центральной гипопигментацией (n = 8; 9,6 %), периферические глобулы (n = 8; 9,6 %), нерегулярные коричневые глобулы с розовым фоном (n = 2; 2,4 %), ретикулярный глобулярно-неорганизованный паттерн (n = 1; 1,2 %) и периферический ретикулярно-глобулярный паттерн с центральной гипопигментацией (n = 1; 1,2 %) [58].

Регресс пигментации может происходить как в меланоцитарных, так и немеланоцитарных образованиях кожи, доброкачественных и злокачественных [138]. Гистопатологически при этом в образованиях обнаруживают инфильтрат лимфоцитов, смешанный с меланин-насыщенными макрофагами, при этом характерна атрофия эпидермиса. Волокна коллагена в дерме могут иметь линейное расположение, сходное с тем, которое наблюдается в рубцовой ткани, также присутствует пролиферация кровеносных сосудов [138]. При дерматоскопии регресс характеризуется так называемыми сине-белыми рубцово-подобными областями (blue white scar-like areas (BWS)) [19; 60]. Эти области имеют вид рубцовой депигментации и могут быть смешаны с зернистостью или «симптомом перца». Наличие белого и синего цвета в гистопатологической картине образований соответствуют фиброзу и меланофагам соответственно. Дополнительными дермоскопическими критериями регресса в образованиях являются ретикулярные серо-голубые области, обычно наблюдаемые в меланомах на ранних стадиях, описанные как сине-серая сеть с толстыми серо-голубыми линиями (ретикулярно-синие области) с большими отверстиями, которые соответствуют областям с розовой окраской [140]. Потеря пигмента в дермоскопических структурах приводит к появлению областей с бесструктурной светло-коричневой пигментацией [19; 60].

Для меланоцитарных невусов с признаками регресса при дерматоскопии характерны только синие области в центральной части, занимающие менее 50 %

поверхности образования. При исследовании методом конфокальной микроскопии у пациентов с меланомой было зарегистрировано значительно больше педжетоидных клеток дендритной или округлой формы с неспецифической архитектурой на уровне базальной мембраны, чем у пациентов с доброкачественными меланоцитарными образованиями. При конфокальной микроскопии очаговая педжетоидная инфильтрация и паттерны в виде колец или клубочков чаще встречались при доброкачественных меланоцитарных образованиях [133].

Данные о дерматоскопических характеристиках меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго до начала лечения в литературе не встречались.

Объективизация данных обследования пациентов с витилиго в совокупности позволит более детально и обосновано рассмотреть ключевые моменты в дифференцированном подходе к диагностике состояния кожи, ее пигментсодержащих придатков и доброкачественных меланоцитарных невусов, а также наблюдать пациентов в динамике.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», на клинических базах кафедры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований академик РАН, д-р мед. наук, профессор М. И. Воевода), г. Новосибирск, МНОЦ ИМПЗ НГУ (директор Н. А. Долгова), г. Новосибирск, и ООО «Здоровье» (директор Н. В. Зуева), г. Новосибирск.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 24/1 от 04.07.2014).

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты с установленным диагнозом витилиго; пациенты без витилиго составили группу контроля;
- наличие добровольного информированного согласия пациента на проведение исследования.

Критерии исключения:

- врожденные заболевания с гипопигментацией (пьебалдизм, синдром Ваарденбурга, туберозный склероз, гипомеланоз Ито, анемический и депигментированный невусы);
- поствоспалительная гипопигментация;
- системные заболевания;
- онкологические заболевания;
- беременность и лактация;
- отказ пациента от участия в исследовании в устной или письменной форме.

В исследование включены 161 пациент, из них 52 пациента с витилиго (36 женщин и 16 мужчин, средний возраст $(35,5 \pm 19,1)$ лет); 109 пациентов группы контроля (101 женщина и 8 мужчин от 15 до 64 лет, средний возраст $(32,1 \pm 9,7)$ лет). Группу контроля составили 37 пациентов с невусами без витилиго, 21 – с

АИТ, 40 – без витилиго и АИТ, которые обратились с жалобами на выпадение волос; 11 пациенток контрольной группы без жалоб на выпадение волос.

Для оценки распределения меланина в коже методом последовательной случайной выборки проведено обследование 52 пациентов с витилиго в возрасте от 3 до 77 лет с установленным диагнозом витилиго. Длительность заболевания – от 3 месяцев до 54 лет.

Протокол обследования включал анкетирование, осмотр кожи, оценку характера распределения пигмента, осмотр волос, фотодокументирование, измерение уровня меланина в очагах витилиго и на здоровой окружающей коже методом мексаметрии, дерматоскопию невусов у больных с витилиго, трихоскопию (Рисунок 2).

Специально разработанная анкета содержала сведения о поле, возрасте пациентов, длительности заболевания, клинических проявлениях витилиго, наличии выпадения волос, лейкотрихии, меланоцитарных невусов, в том числе невуса Сеттона (Приложение А).

При клиническом осмотре и сборе анамнеза определяли форму (по классификации, предложенной Vitiligo Global Issues Consensus Conference в 2012 г.), тип, активность, локализацию витилиго, выясняли наличие репигментации, ее причины, выраженность, тип и исход.

Для оценки активности витилиго применяли шкалу VIDA (Vitiligo disease activity), предложенную D. Njoo и соавт. (1999) (Таблица 1).

Репигментацию оценивали по классификации S. K. Hann и соавт. (2002), в которой выделяют типы репигментации: краевой, перифолликулярный, сплошной, периферийный и смешанный. По выраженности репигментации определяли: слабую (характеризуется возвращением пигмента до 25 %), умеренную (25–50 %), выраженную (51–99 %), полную (100 %).

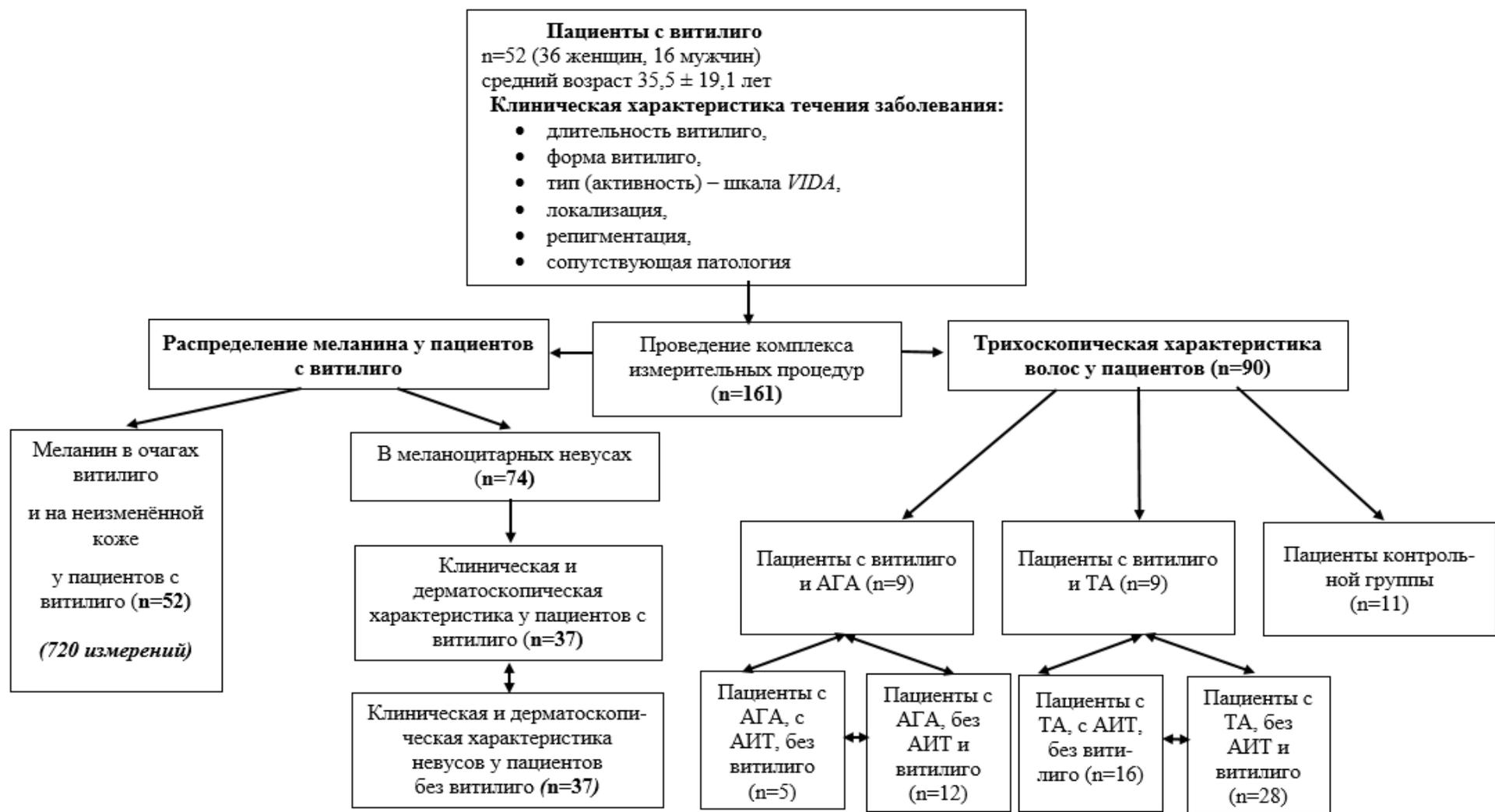


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Шкала активности витилиго VIDA (Vitiligo disease activity) по классификации D. Njoo и соавт. (1999)

Шкала	Интерпретация степени активности витилиго
+4	прогрессирующая стадия в последние 6 недель
+3	прогрессирующая стадия в последние 3 месяца
+2	прогрессирующая стадия в последние 6 месяцев
+1	прогрессирующая стадия в последний год
0	стабильная стадия в течение более 1 года
-1	стабильная стадия в течение более 1 года и самопроизвольная репигментация

Уровень меланина в коже измеряли методом мексаметрии на приборе для оценки основных параметров кожи «Soft plus» (изготовитель «Callegari S.p.A», Италия). Принцип мексаметрии основан на способности кожи поглощать свет. Специальный ручной датчик-измеритель проводит световые волны в диапазоне зеленого ($\lambda = 568 \text{ нм} \pm 3 \text{ нм}$), красного ($\lambda = 660 \text{ нм} \pm 3 \text{ нм}$), инфракрасного ($\lambda = 870 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$) спектров, так как меланин поглощает свет в широком диапазоне длин волн – от ультрафиолетового до инфракрасного. Длина волны подбирается таким образом, чтобы она соответствовала спектральному абсорбционному пику меланина. Вторая компонента используется для поправки на другие пигменты, в том числе гемоглобин и билирубин. Чем больше хромофора в коже, тем больше он поглощает света, испускаемого датчиком, и тем меньше света отражается от кожи и попадает обратно на измерительную систему. Зная количество испускаемого и отраженного света, рассчитывается поглощенный свет и, соответственно, уровень меланина в коже. Источники и приемники света расположены таким образом, чтобы обеспечить измерения только отраженного от кожи света, исключая помехи от фонового освещения. Полученные результаты представляются в цифровом виде на мониторе прибора с количеством меланина. Диапазон значений составляет от 0 до 100 условных единиц (у. е.), ошибка метода не превышает 0,1 %.

Уровень меланина измеряли в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже прибором «Soft plus» в 19 локализациях: на лице и шее (на лбу, веках, губах, подбородке, щеках, шее); на туловище (на груди, в подмышечной области, на спине, ягодицах, в паховых складках); на верхних конечностях (на плечах, локтях, предплечьях, тыле кистей); на нижних конечностях (на бедрах, коленях, голенях, тыле стоп).

Сохранённым пигментом в очагах витилиго считали уровень меланина больше 1 у. е., несмотря на то, что диапазон значений составляет от 0 до 100 у. е. Это связано с тем, что ни в одном случае мы не обнаруживали количество меланина, равное 0 у. е., к тому же определяли уровень пигмента на ладонях, в коже которых, как известно, находится меньше всего меланина, и средний уровень составил 1,7 у. е., так же ни в одном случае не наблюдали 0 у. е.

Было выполнено 364 измерения в очагах витилиго и 556 – на окружающей здоровой коже (см. Рисунок 2).

Фототип кожи определяли по автоматической программе на приборе «Soft plus» («Callegari S.p.A», Италия) с учетом давности инсоляции не менее 4 месяцев. В основе метода лежит классификация Дж. Фитцпатрика (1999). Диапазон значений составляет от 0 до 100 условных единиц (у. е.). Перед началом исследования на аппарате проводилось анкетирование с выяснением цвета волос, глаз и кожи, наличия веснушек, легкости появления загара и вероятности обгорания при инсоляции. Затем по программе проводили мексаметрию в 4 локализациях: 2 измерения на участках, не подвергающихся регулярной инсоляции (локтевая ямка), 2 измерения на участках кожи, подвергающихся регулярной инсоляции (тыльная поверхность кисти). Согласно инструкции к аппарату, фототип 1 соответствовал значениям меланина 0–15 у. е., фототипы 2 и 3 – 0–20 у. е., фототип 4 – 20–39 у. е., фототип 5 – 30–69 у. е., фототип 6 – более 50 у. е.

Для проверки возможности применения метода мексаметрии при оценке ответа на терапию проведено динамическое наблюдение по изменению пигмента в очагах депигментации до терапии и через 3–4 месяца после лечения

у 10 пациентов с витилиго в возрасте от 5 до 42 лет, средний возраст 18,1 года \pm 12,7 года, из них у 8 лиц женского пола и 2 лиц мужского пола. Длительность витилиго была от полугода до 15 лет. У всех пациентов был прогрессирующий процесс. Все пациенты получали терапию витилиго согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматологов и косметологов 2020 г.: топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, фототерапию, а также их комбинацию.

На следующем этапе исследования было проведено клиническое и дерматоскопическое обследование меланоцитарных образований (см. Рисунок 2). Оценивали дерматоскопическую картину меланоцитарных невусов больше 4 мм диаметром у 37 пациентов с витилиго. В контрольную группу вошли 37 пациентов без витилиго в возрасте от 18 до 59 лет, среди них 29 женщин, 8 мужчин. Дерматоскопию пигментных образований проводили дерматоскопом «HEINE MINI 3000» («Heine Optotechnik Medical Diagnostic Instruments», Германия) при увеличении $\times 10$ с иммерсией 70 % этиловым спиртом, дерматоскопическую оценку невусов осуществляли по паттерн-анализу Rehamberger.

При паттерном анализе выделяли пигментную сеть, глобулярный паттерн, депигментацию, края пигментных образований.

Анатомической основой пигментной сети является меланин в базальных клетках эпидермиса. Наблюдаемые в сети отверстия соответствуют верхушкам дермальных сосочков, а сама сеть – проекции пигментированных выступов гребней на поверхность кожи. Внешний вид пигментной сети, таким образом, определяется размером и конфигурацией гребней. При доброкачественных пигментированных поражениях кожи типичная пигментная сеть имеет относительно регулярный рисунок с круглыми или овальными сетками; атипичная пигментная сеть с переменными размерами и конфигурацией сетки разных цветов может указывать на дисплазию или злокачественное образование.

Глобулярный паттерн анатомически соответствует гнездам меланоцитов в нижних слоях эпидермиса, выглядит как коричневые округлые или овальные

структуры (глобулы). Они могут быть однородными по размеру и равномерно распределенными при доброкачественных пигментных образованиях, и могут быть разного размера и неравномерно расположенными при диспластических или злокачественных образованиях кожи.

Депигментация – отсутствие пигмента и/или область регресса. В доброкачественных пигментных образованиях кожи депигментация является равномерной и выявляется в центре образований, а в злокачественных образованиях кожи она неравномерная и очаговая в любом месте образования.

Края пигментных образований бывают равномерными (регулярными) и неравномерными (нерегулярными), при неравномерном крае встречаются радиальная лучистость и псевдоподии.

На следующем этапе исследования было проведено обследование 90 женщин в возрасте от 15 до 64 лет (см. Рисунок 2). Все пациенты разделены на 4 группы: 18 пациенток с витилиго (средний возраст – $(33,4 \pm 13,1)$ лет), 21 – с АИТ (средний возраст – $(34,5 \pm 8,9)$ лет), 40 – без витилиго и АИТ (средний возраст – $(33,3 \pm 10,3)$ лет), которые обратились с жалобами выпадение волос, 11 пациенток контрольной группы без жалоб на выпадение волос (средний возраст – $(24,8 \pm 7,7)$ лет).

Диагноз аутоиммунного тиреоидита был поставлен на основании наличия повышенного уровня антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Трихоскопическое обследование проводили на аппарате «Soft plus» (Callegari S.p.A, Италия) со встроенной микровидеокамерой с увеличительными линзами $\times 100$ и $\times 400$. Датчик для измерения устанавливали на кожу волосистой части головы. Густоту и толщину волос измеряли в трех локализациях: в теменной, височной и затылочной областях. В теменной области датчик устанавливали на 2 см от фронтальной линии роста волос по средней линии, в височной области с одной стороны, в затылочной области на 2 см в сторону от затылочного бугра. Густоту волос определяли под увеличением в 100 раз. Толщину волос измеряли под увеличением в 400 раз; определяли среднее

значение толщины волос в поле зрения. За норму принимали значения густоты волос во всех локализациях более 100 волос/см² и толщину волоса более 50 мкм соответственно. Поредением и истончением волос считали значения менее 100 волос/см² и менее 50 мкм соответственно.

К трихоскопическим критериям андрогенетической алопеции (АГА) у женщин в соответствии с Harries M. et al (2016) относили:

а) различие в диаметре волос в теменной области более чем 20 % волос по сравнению с затылочной, наличие 7 и более пушковых волос (веллюса) в теменной области на 1 см²;

б) уменьшение доли тройных волос и увеличение доли единичных волос на фолликулярную единицу в теменной области (более 25 %) по сравнению с затылочной областью.

К трихоскопическим критериям телогенового выпадения волос (телогеновой алопеции, ТА) у женщин в соответствии с Mubki T. et al. (2014) относили:

а) отсутствие значительных различий толщины и густоты волос в трихоскопической картине затылочной и теменной областей;

б) увеличение доли единичных волос на фолликулярную единицу в теменной и затылочной областях;

в) множественные короткие вертикальные отрастающие волосы во время фазы возобновления роста в височной, теменной и затылочной областях.

Рубцующей и очаговой алопеций не выявлено ни в одном случае.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 10,0» (StatSoft, США). Нормальное распределение определяли при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Для оценки межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента и H-критерий Краскела – Уоллиса для множественного сравнения, при обнаружении статистически значимых различий между группами далее проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Манна – Уитни. Для характеристики силы связи между параметрами рассчитывали коэффициент

ранговой корреляции Спирмена (r). Для сравнения качественных признаков в группах использовали точный критерий Фишера. Величины параметров представлены как среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) или частота случаев в процентах, а также как медиана и интерквартильный размах в виде 25 % и 75 % перцентилей – $Me [25 \% ; 75 \%]$. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распределение меланина в коже у пациентов с витилиго по данным мексаметрии

Первым этапом исследования было определение уровня меланина в очагах гипопигментации и на здоровой окружающей коже у пациентов с витилиго.

Перед определением уровня меланина в коже провели определение фототипа кожи методом мексаметрии у пациентов с витилиго. Пациенты со 2-м и 3-м фототипами кожи составляли 48 (92,3 %) всех случаев (Рисунок 3).

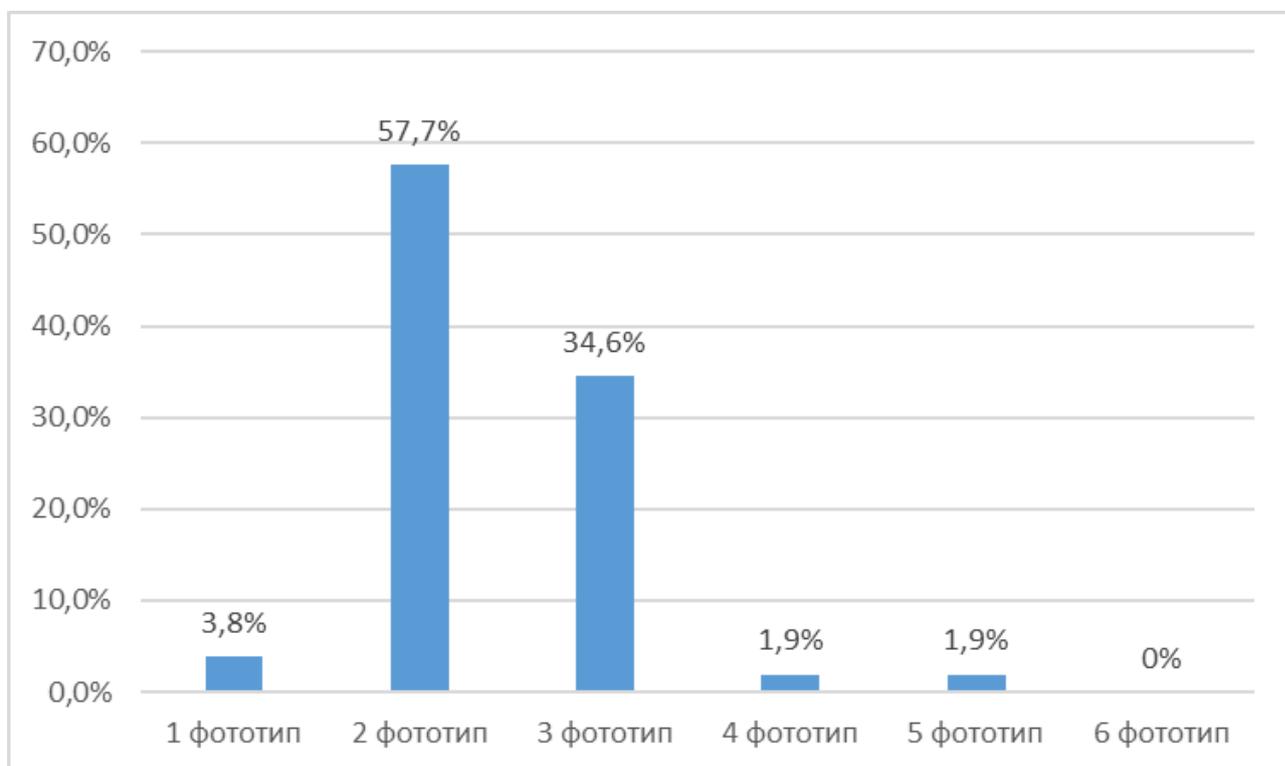


Рисунок 3 – Фототипы кожи у пациентов с витилиго (n = 52)

При оценке клинической картины заболевания у 49 (94,2 %) пациентов наблюдали несегментарное витилиго, у большинства больных было генерализованное витилиго (55,8 %), реже встречали акрофациальное витилиго (7,7 %) и универсальное витилиго (5,8 %).

Сегментарное витилиго наблюдали у 3 (5,8 %) пациентов, заболевание было представлено унисегментарной формой.

При определении типа течения заболевания обнаружено, что прогрессирующий процесс имели 44 (84,6 %) больных (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости форм и типов заболевания у больных с витилиго (n = 52)

Характер процесса	Абсолютное значение (%)
Форма витилиго	
Несегментарная:	
Распространенная	29 (55,8 %)
Смешанная	9 (17,3 %)
Акрофациальная	4 (7,7 %)
Фокусная	4 (7,7 %)
Универсальная	3 (5,8 %)
Сегментарная	3 (5,8 %)
Тип витилиго	
Прогрессирующий	44 (84,6 %)
Стабильный	3 (5,8 %)
Нестабильный	5 (9,6 %)

При определении активности витилиго по шкале VIDA обнаружено, что 38 (73,1 %) пациентов имели уровень активности заболевания +1, что говорит о прогрессировании витилиго в течение последнего года, у 9 (17,3 %) больных – уровень активности был +2, у 3 (5,8 %) – уровень активности 0, у 2 (3,8 %) – уровень активности +3. Ни у одного пациента не было обнаружено уровней активности +4 и –1.

Очаги витилиго наиболее часто располагались на коже тыльной поверхности кистей – у 33 (63,5 %) пациентов, реже на веках – у 30 (57,7 %), в подмышечных областях – у 29 (55,8 %), на тыльной поверхности стоп – у 27 (51,9 %). Самой редкой локализацией очагов витилиго являлась кожа лба и щек, где очаги были лишь у 5 (9,6 %) и 6 (11,5 %) пациентов соответственно (Рисунок 4).

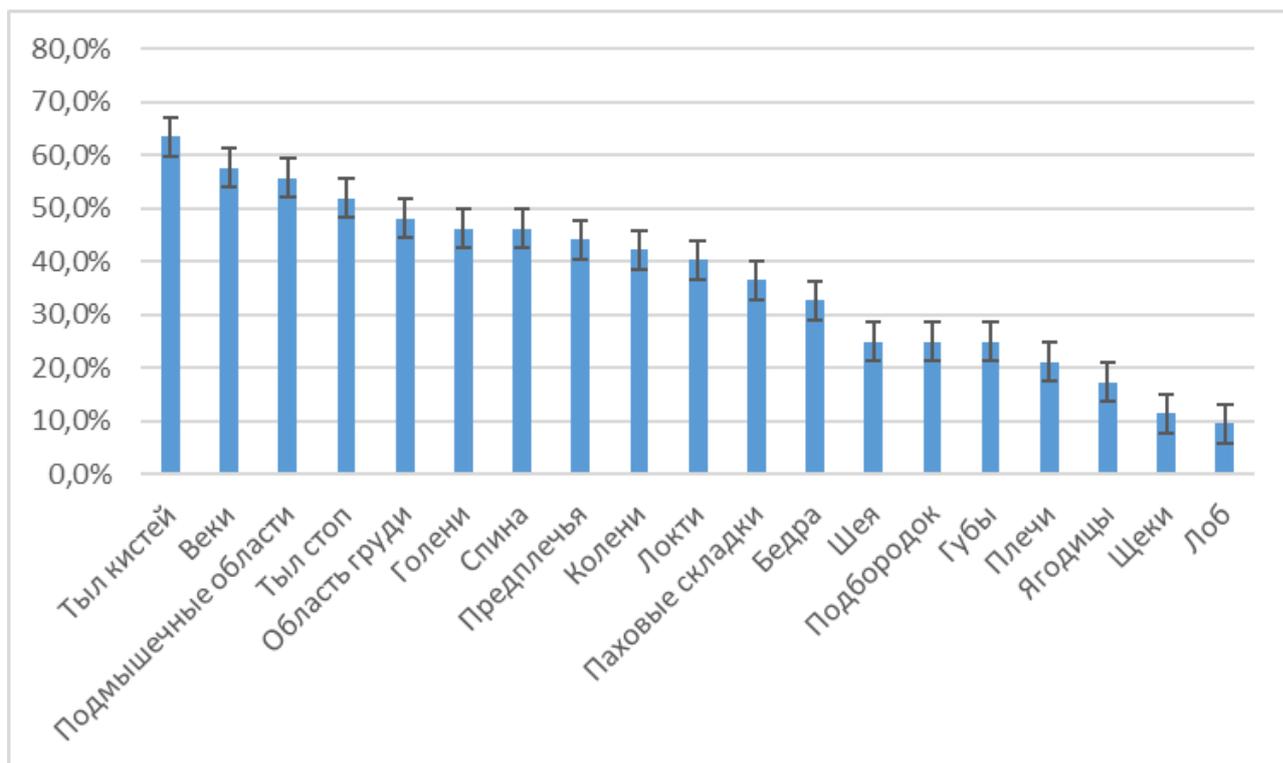


Рисунок 4 – Локализация очагов у пациентов с витилиго (n = 52)

Клинические проявления нарушения синтеза меланина в волосяных фолликулах (лейкотрихию) наблюдали у 9 (17,3 %) пациентов. Лейкотрихию выявили на волосистой части головы в 5 (9,6 %) случаев, из которых у одного пациента также была лейкотрихия ресниц и волос на подбородке. Реже встречали лейкотрихию других локализаций (Таблица 3).

Все пациенты с лейкотрихией имели несегментарную форму витилиго (смешанная форма была у 5-ти больных, распространенная – у 2-х, ограниченная и универсальная – по 1 случаю), прогрессирующий процесс наблюдали у 7-ми пациентов, нестабильный – у 2-х.

Таблица 3 – Частота встречаемости лейкотрихии у пациентов с витилиго (n = 52)

Локализация	Абсолютное значение (%)
Волосистая часть головы	5 (9,6 %)
Подбородок	2 (3,8 %)
Ресницы	2 (3,8 %)
Брови	1 (1,9 %)
Подмышечная область	1 (1,9 %)
Область лобка	1 (1,9 %)
Голень	1 (1,9 %)

По данным анамнеза репигментацию очагов витилиго встречали у 17 (32,7 %) пациентов. Чаще всего репигментация была самопроизвольной, ее наблюдали у 12 (23,1 %) больных.

Выраженность спонтанной репигментации у 8 пациентов оценивали как слабую, так как пигмент восстанавливался не более чем на 25 %. Полную и выраженную репигментацию наблюдали только у 4 пациентов. Во всех этих случаях репигментация наступила после курсов терапии (Таблица 4).

Перифолликулярную репигментацию наиболее часто встречали у пациентов с витилиго – в 6 (35,3 %) случаях, что отражает сохранение возможности фолликулярных меланоцитов к синтезу пигмента. Реже наблюдали сплошной тип репигментации – у 5 (29,4 %) пациентов, краевой и смешанный типы – по 3 (17,6 %) случая.

При оценке уровня меланина методом мексаметрии обнаружено, что при локализации пятен на подбородке и губах у 92,3 % пациентов уровень меланина был выше 1 (максимальный уровень меланина в очагах 30 у. е. и 16 у. е. соответственно), на бедрах (максимальный уровень меланина 10 у. е.) – у 64,7 % больных, на коленях (максимальный уровень меланина 20 у. е.) – у 63,6 %, на плечах (максимальный уровень меланина 7 у. е.) – у 54,5 %, на голнях (максимальный уровень меланина 11 у. е.) – у 50,0 % пациентов. Также было установлено, что на щеках меланин полностью отсутствует (равен 1 у. е.) у всех пациентов с локализацией пятен в этой области (Таблица 5).

Таблица 4 – Характеристика репигментации очагов на коже у пациентов с витилиго (n=17) (по классификации S. K. Hann и соавт., 2002 г.)

Параметр		Абсолютное значение (%)
Выраженность	Слабая	8 (47,1 %)
	Умеренная	5 (29,4 %)
	Выраженная	1 (5,9 %)
	Полная	3 (17,6 %)
Тип репигментации	Перифолликулярный	6 (35,3 %)
	Краевой	3 (17,6 %)
	Сплошной	5 (29,4 %)
	Смешанный	3 (17,6 %)
	Периферийный	0 (0,0 %)
Исход репигментации	Здоровая кожа	13 (76,5 %)
	Гипопигментация	0 (0,0 %)
	Гиперпигментация	4 (23,5 %)

Таблица 5 – Характеристика распределения меланина в очагах гипопигментации у пациентов с витилиго (n = 52)

Локализация	Отсутствие меланина	Уровень меланина выше 1 у. е.	Максимальный уровень меланина в очаге витилиго (у. е.)
Лоб	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	6
Веки	28 (93,3 %)	2 (6,7 %)	4
Губы	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)	16
Подбородок	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)	30
Щеки	6 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1
Шея	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	6
Грудь	23 (92,0 %)	2 (8,0 %)	12
Подмышечные области	22 (75,9 %)	7 (24,1%)	16
Спина	17 (70,8 %)	4 (29,2 %)	10
Ягодицы	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)	8
Паховые складки	11 (57,9 %)	8 (42,1 %)	19

Продолжение таблицы 5

Локализация	Отсутствие меланина	Уровень меланина выше 1 у. е.	Максимальный уровень меланина в очаге витилиго (у. е.)
Плечи	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	7
Локти	14 (66,6 %)	7 (33,3 %)	10
Предплечья	15 (65,2 %)	8 (34,8 %)	25
Тыл кистей	26 (78,8 %)	7 (21,2 %)	7
Бедра	6 (35,3 %)	11 (64,7 %)	10
Колени	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)	20
Голени	12 (50,0 %)	12 (50,0 %)	11
Тыл стоп	14 (51,9 %)	13 (48,1 %)	17

Меланин с уровнем выше 1 у. е. наблюдали практически во всех локализациях очагов витилиго (Рисунки 5, 6). Наибольший уровень меланина в очагах витилиго встречали на коже подбородка – 30 у. е., предплечья – 25 у. е., коленей – 20 у. е. и паховых областей – 19 у. е.

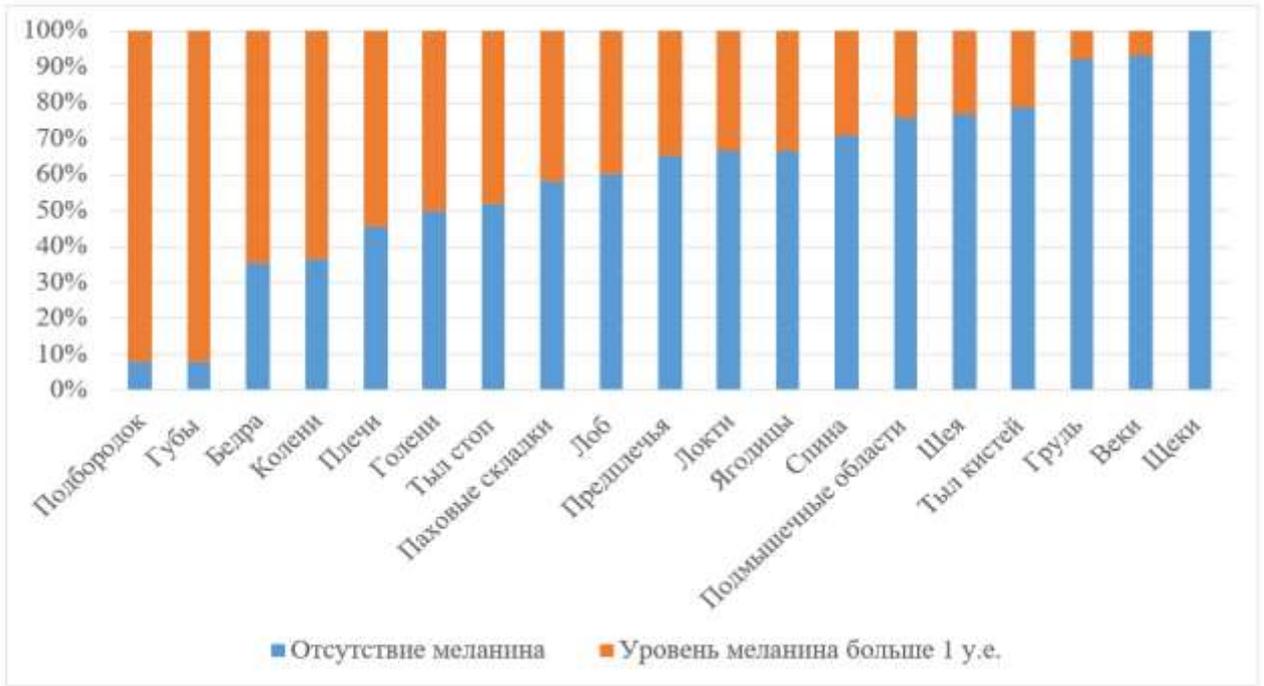


Рисунок 5 – Количество пациентов с отсутствием меланина и уровнем меланина больше 1 у. е. в различных очагах витилиго

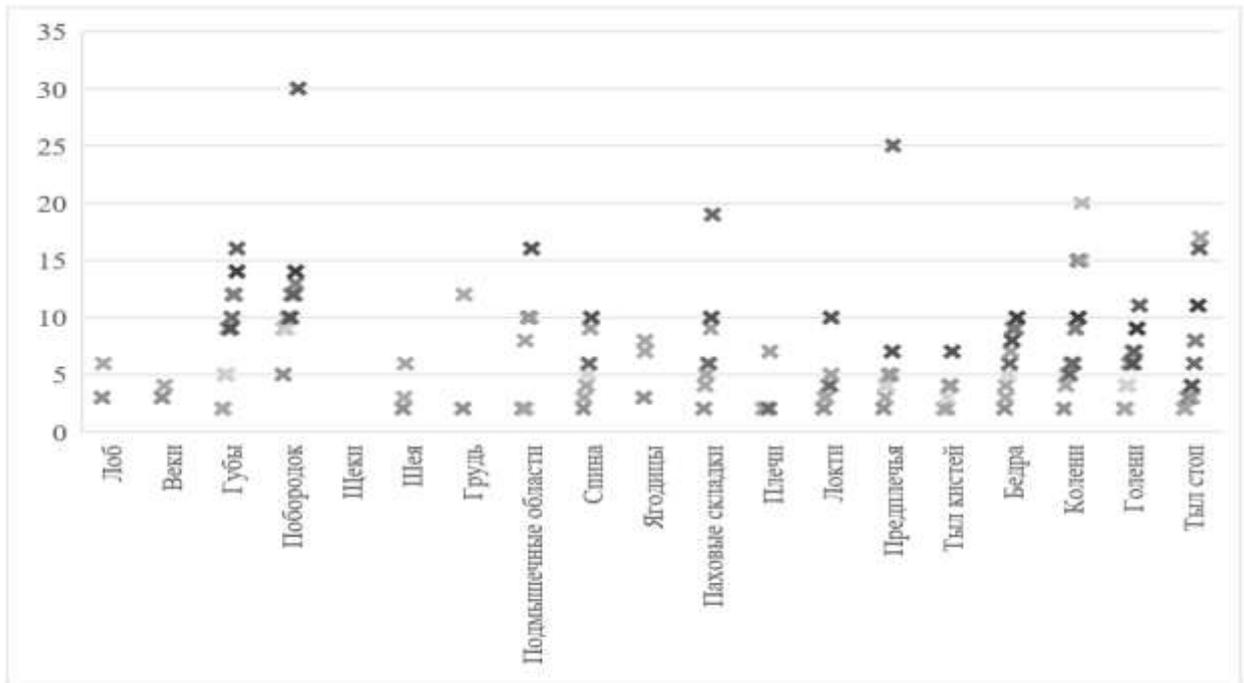
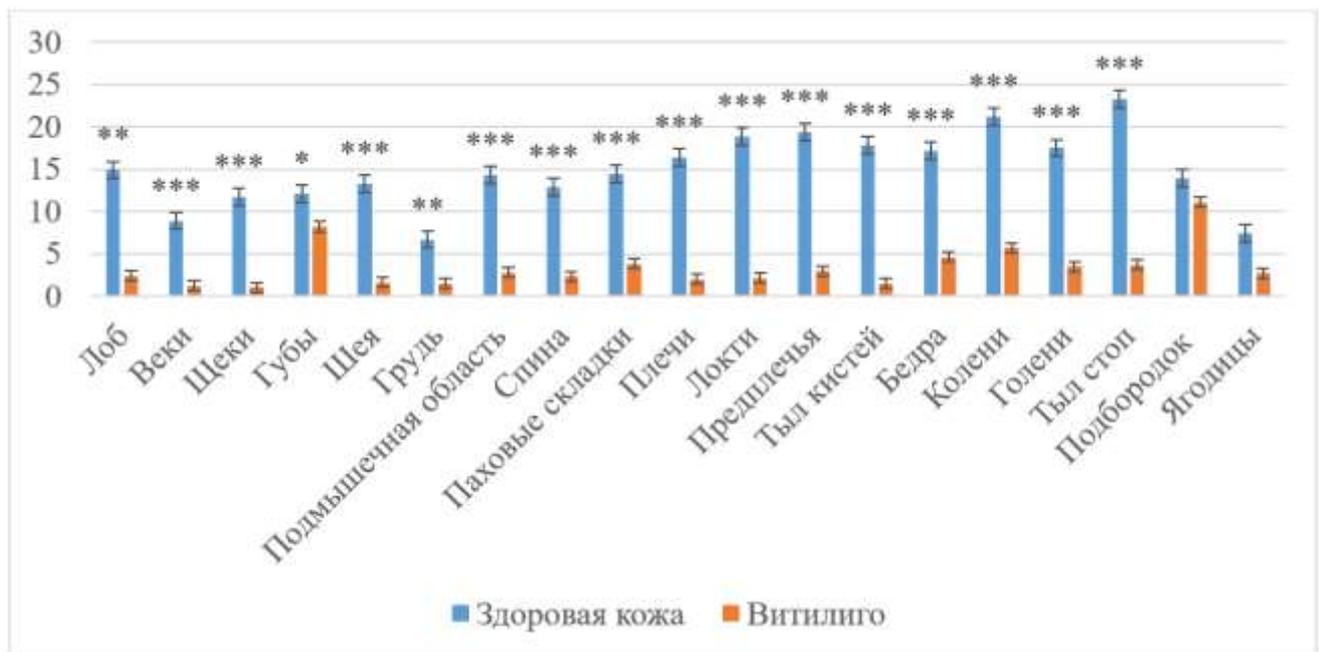


Рисунок 6 – Распределение уровней меланина более 1 у. е. в очагах витилиго у обследованных пациентов, у. е.

На коже лица и шеи выявлено следующее распределение меланина: на коже щек – $(11,7 \pm 6,0)$ у. е. на здоровой коже и $(1,0 \pm 0,0)$ у. е. в очагах витилиго, на коже век – $(8,9 \pm 7,8)$ у. е. и $(1,2 \pm 0,6)$ у. е. соответственно, на коже шеи – $(13,3 \pm 6,8)$ у. е. и $(1,6 \pm 1,4)$ у. е. соответственно, на коже лба – $(14,9 \pm 7,7)$ у. е. и $(2,4 \pm 2,2)$ у. е. соответственно, вокруг губ – $(12,1 \pm 4,3)$ у. е. и $(8,2 \pm 4,8)$ у. е. соответственно, на коже подбородка – $(13,9 \pm 5,4)$ у. е. и $(11,1 \pm 6,6)$ у. е. соответственно (Рисунок 7).

Уровни меланина в очагах витилиго и на видимой здоровой коже в области век, щек, шеи ($p < 0,001$), лба ($p = 0,005$), губ ($p = 0,02$) отличались. Различий в уровне меланина в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже подбородка не обнаружено ($p = 0,18$) (Рисунки 8, 9 и 10).



Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рисунок 7 – Средний уровень меланина на видимо здоровой коже и в очагах витилиго у обследованных пациентов, у. е.



Рисунок 8 – Уровни меланина в очаге витилиго на щеке (1 у. е.) и на видимо здоровой коже (17 у. е.) у пациента с витилиго

На туловище выявлено следующее распределение меланина: в подмышечных областях – $(14,3 \pm 10,4)$ у. е. на здоровой коже и $(2,8 \pm 3,9)$ у. е. в очагах витилиго, на спине – $(12,9 \pm 10,7)$ у. е. и $(2,3 \pm 2,6)$ у. е. соответственно, в паховых складках – $(14,4 \pm 7,5)$ у. е. и $(3,8 \pm 4,7)$ у. е. соответственно. Уровни меланина в очагах витилиго и на видимо здоровой коже в подмышечных областях, на спине и в паховых складках значительно отличались ($p < 0,001$). Также были обнаружены отличия в количестве меланина на видимо здоровой коже в области груди – $(6,7 \pm 8,2)$ у. е., и в очагах витилиго – $(1,5 \pm 2,2)$ у. е. ($p = 0,003$).



Рисунок 9 – Уровни меланина в очаге витилиго на коже вокруг губ (5 у. е.), на подбородке (9 у. е.) и на здоровой коже (11 у. е.) у пациентки с витилиго



Рисунок 10 – Уровни меланина в очаге витилиго на шее (3 у. е.) и на здоровой коже (7 у. е.) у пациента с витилиго

Различий в количестве меланина в области ягодиц в очагах витилиго ((2,7 ± 2,8) у. е.) и на видимо здоровой коже ((7,4 ± 7,6) у. е.) не обнаружено (p = 0,08).

На верхних конечностях уровни меланина различались на здоровой коже и в очагах витилиго (p < 0,001): на плечах – (16,4 ± 11,6) у. е. и (2,0 ± 1,7) у. е. соответственно, на локтях – (18,9 ± 11,6) у. е. и (2,1 ± 2,2) у. е., на предплечьях – (19,4 ± 10,9) у. е. и (3,0 ± 5,1) у. е., на тыле кистей – (17,8 ± 11,6) у. е. и (1,5 ± 1,3) у. е.

На нижних конечностях также было отмечено, что количество пигмента на видимо здоровой коже достоверно больше, чем в гипопигментированных пятнах (p < 0,001): на бедрах – (17,2 ± 11,9) у. е. и (4,6 ± 3,5) у. е. соответственно, на коленях – (21,2 ± 10,8) у. е. на видимо здоровой коже и (5,7 ± 5,4) у. е. в очагах витилиго, на голенях – (17,5 ± 10,5) у. е. и (3,5 ± 3,2) у. е. соответственно, на тыле стоп (23,3 ± 9,5) у. е. и (3,7 ± 4,5) у. е. соответственно.

В проведенном исследовании среди пациентов с преимущественно 2 и 3 фототипами кожи было обнаружено, что 94,2 % пациентов имеют несегментарное витилиго. Прогрессирование заболевания наблюдается у 84,2 % пациентов, при этом 73,1 % больных отмечают появление новых очагов в течение последнего года до обращения. Более 50 % пациентов имеют очаги витилиго на кистях, веках, подмышечных областях, тыльной поверхности стоп. Несмотря на высокую активность процесса, лейкотрихия развивается только у 17,3 % пациентов. В случае развития репигментации очагов, у 35,3 % пациентов наблюдается перифолликулярная репигментация, показывающая высокий потенциал к синтезу пигмента меланоцитов волосяных фолликулов.

При сравнении количества пигмента в очагах депигментации и на видимо здоровой коже методом мексаметрии обнаружено, что при одинаковом уровне меланина 10–15 у. е. (см. Рисунок 7) на окружающей здоровой коже лба, щек, губ, шеи, подмышечных областей, спины, паховых областей, подбородка количество меланина в очагах витилиго в этих областях значительно варьирует, при этом в очагах на коже щек уровень меланина отсутствует у всех пациентов, а в пятнах

на коже подбородка количество пигмента статистически не отличается от здоровой окружающей кожи.

В ряде случаев была проверена возможность применения метода мексаметрии для оценки ответа на терапию у 10 пациентов с витилиго (Рисунок 11).

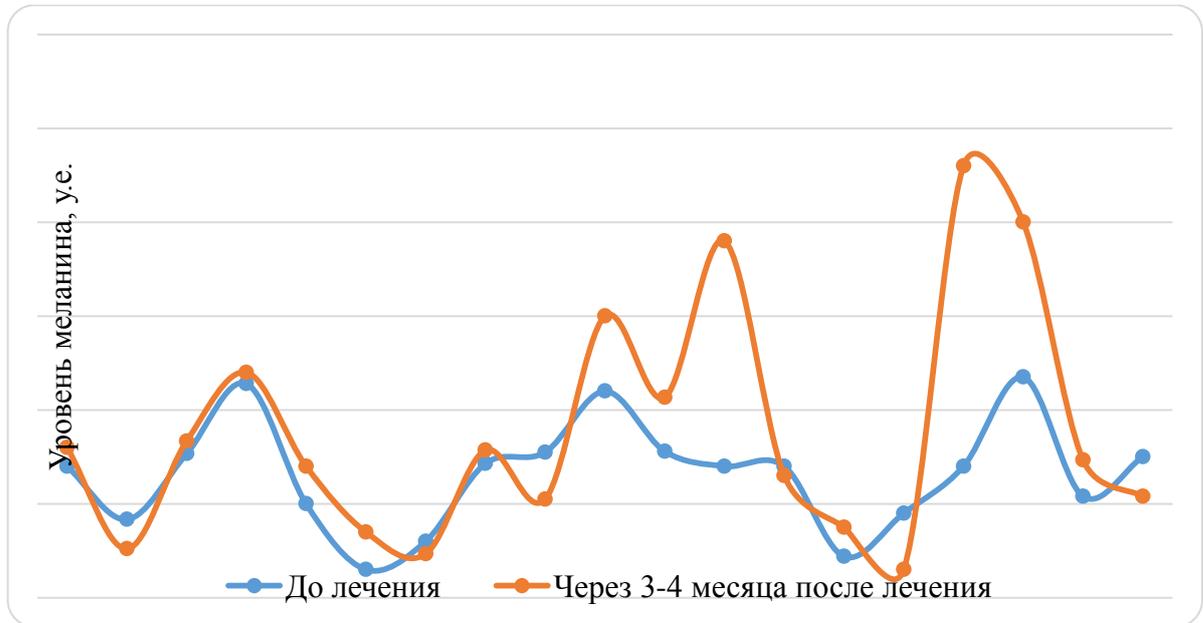


Рисунок 11 – Средний уровень меланина в очагах витилиго у 10 обследованных пациентов до лечения и через 3–4 месяца после терапии, у. е.

Значимое увеличение меланина в очагах витилиго по данным мексаметрии через 3–4 месяца после терапии пациентов было в области бедра – с 7 у. е. до 23 у. е., плеча – с 7 у. е. до 19 у. е., ягодиц – с 11 у. е. до 15 у. е. и коленей – с $(11,8 \pm 10,5)$ у. е. до $(20,0 \pm 16,2)$ у. е. У одного пациента в очагах на плече и бедре после проведенной терапии была полная репигментация.

Уменьшение уровня меланина по данным мексаметрии, несмотря на лечение пациентов с витилиго, наблюдалось в области век – с $(4,2 \pm 4,0)$ у. е. до $(2,6 \pm 2,2)$ у. е., спины – с $(7,8 \pm 5,6)$ у. е. до $(5,3 \pm 4,0)$ у. е., тыла кистей – с $(4,5 \pm 4,4)$ у. е. до $(1,5 \pm 1,0)$ у. е. и тыла стоп – с $(7,5 \pm 7,0)$ у. е. до $(5,4 \pm 4,8)$ у. е.

Однако у одного и того же пациента в разных локализациях пятен, а также в одной области у разных пациентов наблюдали разнонаправленные изменения уровней меланина после полученного лечения, не всегда совпадающие

с визуальной оценкой репигментации. Данные изменения обуславливают необходимость оценки уровня меланина более чувствительным, неинвазивным и объективным методом мексаметрии у каждого больного во всех очагах гипопигментации для возможности динамического наблюдения и дальнейшей оценки эффективности терапии у каждого пациента.

Для демонстрации практической значимости применения мексаметрии у пациентов с витилиго приведен клинический пример.

Пациентка Г., 36 лет. Обратилась с жалобами на депигментированные пятна на коже.

Анамнез заболевания. В анамнезе витилиго в течение 16 лет. Начало заболевания связывает с родами, когда появилось белое пятно на коже спины вокруг невуса. В 26 лет появились очаги витилиго на коже лица. На протяжении последних 6 месяцев отмечает резкое распространение высыпаний, появление множественных новых пятен.

Анамнез жизни. Гепатит С в анамнезе (получила лечение, в настоящее время ПЦР РНК не определяется). Геморрой (оперативное лечение в 35 лет). Фиброаденома молочной железы (оперативное лечение в 36 лет). Наследственность по аутоиммунным заболеваниям, в том числе витилиго, не отягощена.

При клиническом осмотре отмечаются депигментированные пятна на коже лица, спины, разгибательных поверхностей локтей, подмышечных областей, внутренней и задней поверхности бедер, голеней, тыле кистей. В лампе Вуда молочно-белое свечение очагов витилиго с четкими границами.

Данные обследования. ФГДС: эритематозная гастропатия. Гистологическое исследование слизистой тела желудка: умеренный хронический диффузный неактивный гастрит с кишечной метаплазией. Колоноскопия: патологии не выявлено. Общий анализ крови: норма. Общий анализ мочи: норма. Биохимический анализ крови: норма (фибриноген 2,5 г/л, АлТ 7,9 Ед/л, АсТ 11,5 Ед/л, общий билирубин 9,1 Ед/л, глюкоза 5,6 Ед/л, креатинин 72 мкмоль/л, мочевины 5,3 мкмоль/л, триглицериды 1,7 Ед/л, холестерин 5 Ед/л, щелочная фосфатаза 85 Ед/л, СРБ менее 1 мг/л). АТ к двуспиральной ДНК – отрицательно. ТТГ, Т4 свободный, АТ-ТПО: норма. Повышен уровень АТ к париетальным клеткам

желудка, суммарные IgG, IgA, IgM 1:1280 (норма менее 1 : 40). Снижен уровень витамина В12 – менее 150 пг/мл (норма 193–982 пг/мл). Диагноз гастроэнтеролога: аутоиммунный атрофический гастрит, НР – отрицательно. В12 – дефицитное состояние. ПВТ ВГС (2017), ПЦР РНК ВГС отрицательно. Диагноз эндокринолога: диффузный узловой зоб, эутиреоз.

Диагноз: L80. Витилиго несегментарное, генерализованное, прогрессирующая стадия, активность витилиго по шкале VIDA +2.

Лечение: Пациентка получила курс мини-пульс терапию метилпреднизолоном в течение 3 месяцев. Наружная терапия: крем с клобетазола пропионатом 0,05 % с постепенным уменьшением количества нанесений 1 месяц, далее мазь с такролимусом 0,1 % 3 месяца (также с постепенным уменьшением количества нанесений).

Проведена мексаметрия в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже до лечения и через 3 месяца после полученной терапии (Рисунки 12, 13 и 14).

На фоне комбинированной терапии на протяжении 3-х месяцев наблюдали стабилизацию процесса и увеличение уровня меланина в коже очагов витилиго по данным мексаметрии.

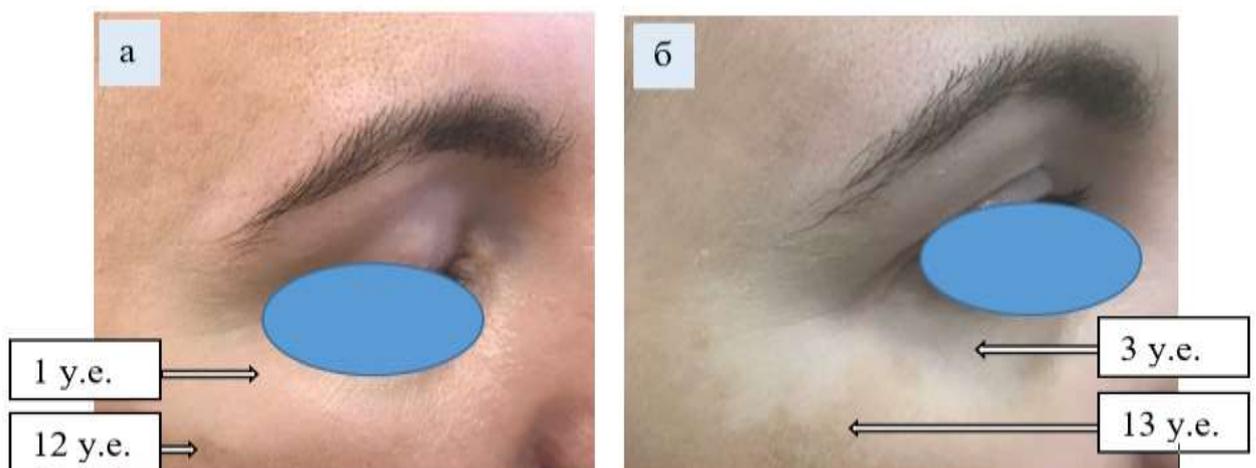


Рисунок 12 – Уровни меланина в очагах витилиго: а) до начала терапии на коже век (1 у. е.) и на здоровой коже (12 у. е.); б) через 3 месяца комбинированной терапии на коже век (3 у. е.) и на здоровой коже (13 у. е.)

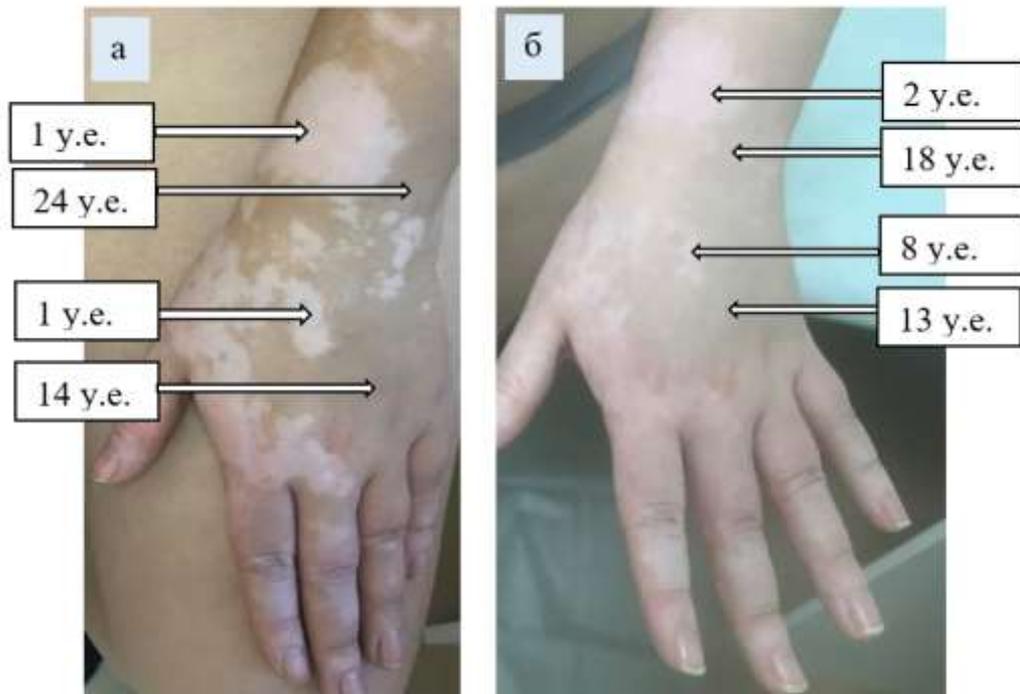


Рисунок 13 – Уровни меланина в очагах витилиго: а) до начала терапии на коже предплечья (1 у. е.) и на здоровой коже (24 у. е.), на коже тыла кисти (1 у. е.) и на здоровой коже (14 у. е.); б) через 3 месяца комбинированной терапии на коже предплечья (2 у. е.) и на здоровой коже (18 у. е.), на коже тыла кисти (8 у. е.) и на здоровой коже (13 у. е.)



Рисунок 14 – Уровни меланина в очагах витилиго: а) до начала терапии на коже спины (1 у. е.) и на здоровой коже (5 у. е.); б) через 3 месяца комбинированной терапии на коже спины (5 у. е.) и на здоровой коже (10 у. е.)

На коже спины наблюдали с помощью мексаметрии сплошной тип репигментации через 3 месяца комбинированного лечения, что невозможно выявить с помощью обычного визуального осмотра. Терапия витилиго была недостаточно эффективна клинически, особенно на коже спины, но по данным мексаметрии в очагах наблюдали значительное увеличение уровня меланина в 2–8 раз в зависимости от локализации гипопигментированных пятен, что позволило рекомендовать продолжение терапии.

3.2 Взаимосвязь уровня меланина по данным мексаметрии с длительностью и прогрессированием витилиго

При проверке гипотезы, что уровень меланина зависит от длительности заболевания, был проведен корреляционный анализ между полученными данными мексаметрии по уровню меланина в очагах витилиго и длительностью заболевания в годах. Для всех локализаций, кроме кожи лба, были получены слабые корреляционные связи этих параметров. Для кожи лба характерна сильная отрицательная корреляционная связь между длительностью витилиго и количеством меланина в очагах депигментации этой локализации ($r = -0,89$; $p < 0,05$), что говорит о том, что более длительный стаж заболевания влияет на снижение уровня пигмента в очагах витилиго только на коже лба. Результаты изучения корреляции между уровнями меланина в очагах витилиго и длительностью заболевания представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Корреляционные связи (r) между уровнями меланина в очагах витилиго и длительностью заболевания у обследованных пациентов

Локализация	Коэффициент корреляции (r)
Лоб	-0,89*
Веки	-0,19
Губы	-0,05
Подбородок	0,10
Шея	0,04

Продолжение таблицы 6

Локализация	Коэффициент корреляции (r)
Грудь	-0,08
Подмышечные области	0,07
Спина	-0,26
Ягодицы	0,05
Паховые складки	-0,08
Плечи	-0,38
Локти	-0,36
Предплечья	-0,06
Тыл кистей	-0,12
Бедра	0,10
Колени	-0,27
Голени	-0,24
Тыл стоп	-0,04
Примечание: * – $p < 0,05$.	

Обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем меланина в очаге витилиго на коже разгибательной поверхности коленей и активностью витилиго по шкале VIDA ($r = -0,47$; $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа между уровнями меланина на видимо здоровой коже и активностью витилиго по шкале VIDA установлена умеренная отрицательная корреляционная связь для кожи тыла кистей ($r = -0,45$; $p < 0,05$) и тыла стоп ($r = -0,48$; $p < 0,05$), и средняя отрицательная корреляционная связь для кожи голеней ($r = -0,54$; $p < 0,05$) (Таблица 7). То есть, чем выше была активность витилиго по шкале VIDA, отражающей степень прогрессирования заболевания, тем ниже был уровень меланина на здоровой окружающей коже разгибательной поверхности голеней, что говорит о взаимосвязи параметров уменьшения количества пигмента и активности процесса, но позволяет также предположить важную роль других факторов, возможно особенностей локализации на поверхности кожи или факторов, которые не учитываются в данных шкалах и оценках.

Таблица 7 – Корреляционные связи (r) между уровнями меланина в очагах витилиго и активностью витилиго по шкале VIDA, между уровнями меланина на видимо здоровой коже и активностью витилиго по шкале VIDA у обследованных пациентов

Локализация	Коэффициент корреляции между уровнями меланина в очагах витилиго и шкалой активности VIDA (r)	Коэффициент корреляции между уровнями меланина на видимо здоровой коже и шкалой активности VIDA (r)
Лоб	-0,32	-0,30
Веки	0,13	-0,18
Губы	-0,35	-0,25
Подбородок	-0,17	0,15
Щеки	—	-0,23
Шея	0,16	0,10
Грудь	0,11	-0,30
Подмышечные области	-0,12	0,01
Спина	-0,07	-0,29
Ягодицы	-0,01	-0,29
Паховые складки	-0,41	-0,29
Плечи	-0,22	-0,12
Локти	0,28	-0,29
Предплечья	-0,35	-0,27
Тыл кистей	0,19	-0,45*
Бедра	-0,05	-0,13
Колени	-0,47*	-0,37
Голени	0,13	-0,54*
Тыл стоп	0,23	-0,48*
Примечание: * – $p < 0,05$		

При исследовании корреляционных связей между уровнями меланина в очагах витилиго и на видимо здоровой окружающей коже выявлена средняя положительная корреляция уровня меланина в очагах в подмышечных областях

($r = 0,55$; $p < 0,05$), на спине ($r = 0,62$; $p < 0,05$), на бедрах ($r = 0,54$; $p < 0,05$) и на коленях ($r = 0,51$; $p < 0,05$) с уровнем меланина на окружающей коже (Таблица 8). Это показывает зависимость уровня меланина в очаге от уровня пигмента на окружающей коже, но отсутствие сильных корреляционных связей между этими параметрами для большинства локализаций также указывает на отсутствие прямой зависимости измеряемых величин.

Таблица 8 – Сила корреляционных связей между уровнями меланина в очагах витилиго и на видимо здоровой коже у пациентов с витилиго

Локализация очагов витилиго	Корреляционные связи (r)
Лоб	0,87
Веки	0,1
Губы	0,3
Подбородок	0,32
Шея	-0,11
Грудь	0,37
Подмышечные области	0,55*
Спина	0,62*
Ягодицы	0,74
Паховые складки	0,32
Плечи	0,59
Локти	0,09
Предплечья	-0,04
Тыл кистей	0,1
Бедра	0,54*
Колени	0,51*
Голени	0,39
Тыл стоп	-0,13
Примечание: * – $p < 0,05$	

При оценке корреляции между уровнем меланина в очагах витилиго и уровнем меланина на здоровой окружающей коже, а также стажем и прогрессированием заболевания не выявлено сильных корреляционных связей в большинстве случаев.

Таким образом, не обнаружены значимые корреляционные связи между уровнем меланина в очагах витилиго и активностью процесса по шкале VIDA, следовательно по шкале VIDA невозможно судить о количестве пигмента в очаге, то есть прогрессирование заболевания не определяет количество меланина на гипопигментированных участках кожи.

3.3 Характеристика меланинсодержащих придатков кожи у пациентов с витилиго по данным трихоскопии

Среди 18 пациенток с витилиго с жалобами на выпадение волос при трихоскопии обнаружены объективные признаки болезней придатков кожи, классифицированные как андрогенетическая алопеция (АГА, L63 по МКБ-10) у 9 (50 %) больных, телогеновое выпадение волос (ТА, L65.0 по МКБ-10) – у 9 (50 %). Не было выявлено случаев других рубцующих и нерубцующих алопеций.

У 97,2 % пациенток наблюдали несегментарное витилиго и прогрессирующее течение заболевания в 94,4 % случаев.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см² в теменной области, характерное для АГА, было выявлено у всех пациенток с АГА и витилиго, а также у ряда пациенток наблюдали истончение волос, чаще в теменной области (55,6 % пациенток), в одном случае более 10 % пушковых волос в височной области (Таблица 9). У пациентов с витилиго и АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 170 [160; 206], 165 [139; 201] и 227 [222; 263] волос/см² соответственно. Толщина волос при АГА в теменной, височной и затылочной областях была 48 [48; 60], 52 [47; 59] и 57 [51; 58] мкм соответственно.

Среди пациенток с витилиго и АГА более частые изменения наблюдали в теменной области в виде поредения волос.

Таблица 9 – Характеристика пациентов с андрогенетической алопецией по частоте встречаемости изменений характера роста и толщины меланинсодержащих придатков кожи по данным трихоскопии

Данные трихоскопии	Пациентки с витилиго, n = 9	Пациентки с АИТ, n = 5	Пациентки без витилиго и АИТ, n = 12	Контрольная группа, n = 11
Поредение волос (меньше 100 волос/см ²):				
В теменной области	—	—	2 (16,7 %)	—
В височной области	—	1 (20 %)	6 (50 %)*	—
В затылочной области	—	—	—	—
Истончение волос (меньше 50 мкм):				
В теменной области	5 (55,6 %)	4 (80 %)	7 (58,3 %)	2 (18,2 %)
В височной области	4 (44,4 %)	4 (80 %)*	9 (75 %)*	1 (9,1 %)
В затылочной области	2 (22,2 %)	3 (60 %)	5 (41,7 %)	1 (9,1 %)
Наличие 10 % пушковых волос (< 0,03 мм) в 1 см ²				
В теменной области	—	—	8 (66,7 %)*	—
В височной области	1 (11,1 %)	2 (40 %)	9 (75 %)*	2 (18,2 %)
В затылочной области	—	—	1 (8,3 %)	—
Примечание: * – p < 0,05. Точный критерий Фишера.				

Для демонстрации характера трихоскопических симптомов у пациента с витилиго и АГА приведен клинический пример.

Клинический пример.

Пациентка Г., 29 лет. Обратилась с жалобами на выпадение волос.

Анамнез заболевания: витилиго несегментарное, прогрессирующее с 11 лет. Поредение волос на голове отмечает в течение нескольких лет. В анамнезе витилиго с 11 лет. При трихоскопическом исследовании обнаружены следующие

признаки АГА: наблюдается уменьшение густоты волос на 24 % в теменной области (170 волос/см^2) по сравнению с затылочной областью (222 волос/см^2); густота волос в височной области – 201 волос/см^2 ; увеличение доли единичных волос в одном фолликуле на 25 % на 1 см^2 в теменной области по сравнению с затылочной; истончение волос в теменной области (48 мкм) более, чем на 25 % по сравнению с нормальной толщиной волос в височной и затылочной областях (68 мкм и 64 мкм соответственно); наличие пушковых волос было более 10 % в теменной области на 1 см^2 (Рисунок 15).

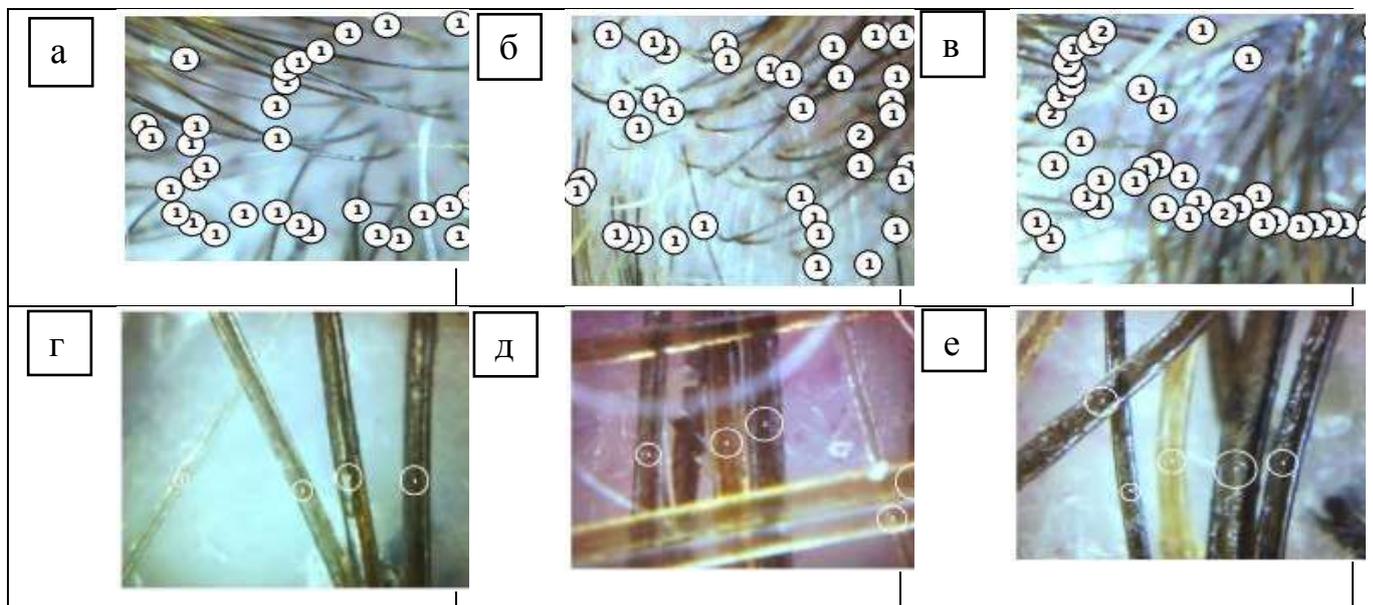


Рисунок 15 – Трихоскопическая картина андрогенетической алопеции пациентки Г. (29 лет): а – густота волос в теменной области; б, в – густота волос в височной и затылочной областях; г – толщина волос в теменной области, д, е – толщина волос в височной и затылочной областях

У пациенток с витилиго и ТА наиболее часто встречали поредение волос в височной области – у 6 (66,7 %) пациенток (Таблица 10). У пациентов с витилиго и ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла $155 [137; 204]$, $93 [77; 149]$ и $160 [149; 170]$ волос/см² соответственно. Толщина волос при ТА в теменной, височной и затылочной областях была $56 [52; 66]$, $50 [49; 59]$ и $54 [52; 61]$ мкм соответственно.

Таблица 10 – Характеристика пациентов с телогеновым выпадением волос по частоте встречаемости изменений характера роста и толщины меланинсодержащих придатков кожи по данным трихоскопии

Данные трихоскопии	Пациентки с витилиго, n = 9	Пациентки с АИТ, n = 16	Пациентки без витилиго и АИТ, n = 28	Контрольная группа, n = 11
Поредение волос (меньше 100 волос/см ²):				
В теменной области	1 (11,1 %)	3 (18,8 %)*	—	—
В височной области	6 (66,7 %)*	6 (37,5 %)	6 (21,4 %)	—
В затылочной области	1 (11,1 %)	1 (6,3 %)	1 (3,6 %)	—
Истончение волос (меньше 50 мкм):				
В теменной области	1 (11,1 %)	7 (43,8 %)	10 (35,7 %)	2 (18,2 %)
В височной области	2 (22,2 %)	8 (50,0 %)*	18 (64,3 %)*	1 (9,1 %)
В затылочной области	1 (11,1 %)	9 (56,3 %)*	14 (50,0 %)*	1 (9,1 %)
Примечание: * – p < 0,05. Точный критерий Фишера.				

Для демонстрации характера трихоскопических симптомов у пациента с витилиго и ГА приведен клинический пример.

Клинический пример.

Пациентка К., 32 года. Обратилась с жалобами на выпадение волос.

Анамнез заболевания: в анамнезе несегментарное прогрессирующее витилиго в течение 8 лет, у пациентки АИТ с носительством антител (АТ-ТПО 496,5 МЕ/мл). Повышенное выпадение волос на голове отмечает в течение нескольких лет. При клиническом осмотре в теменной, височной и затылочной областях отмечается удовлетворительная толщина и плотность волос, без признаков воспаления. При трихоскопическом исследовании наблюдается нормальная густота волос в теменной, височной и затылочной областях (263, 149, 242 волос/см² соответственно), волосы растут группами по 2-3 из одного фолликула, отсутствуют пустующие фолликулы; истончение волос в височной

и затылочной областях (31 и 41 мкм соответственно) по сравнению с нормальной толщиной волос в теменной области (51 мкм) (Рисунок 16).

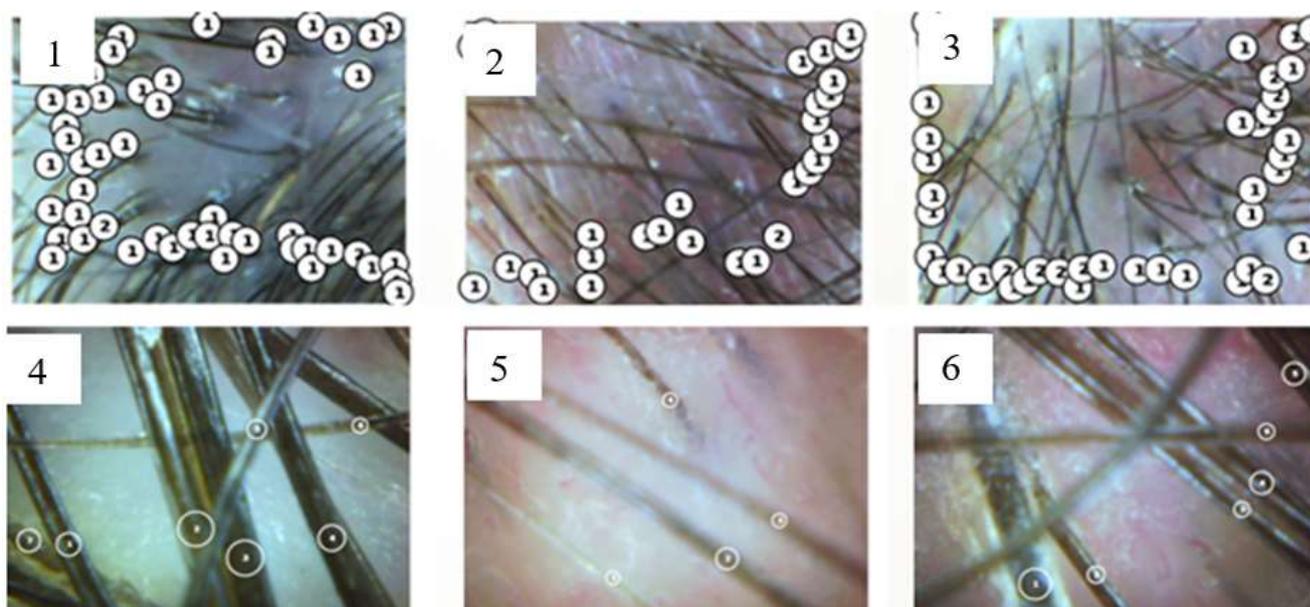


Рисунок 16 – Трихоскопическая картина телогонической алопеции пациентки К. (32 года): 1, 2, 3 – густота волос в теменной, височной и затылочной областях; 4 – толщина волос в теменной области; 5, 6 – толщина волос в височной и затылочной областях

У 21 пациентки с АИТ и жалобами на выпадение волос после проведения трихоскопического исследования у 5 (23,8 %) человек обнаружены признаки АГА и у 16 (76,2 %) – ТА, не выявлено других заболеваний волос.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см^2 в теменной области, характерное для АГА, было выявлено у всех пациенток с АГА и АИТ, а также у большинства пациенток было истончение волос не только в теменной, но и в височной и затылочной областях, в 2 случаях обнаружено более 10 % пушковых волос в височной области (см. Таблицу 9). У пациентов с АИТ и АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 160 [155; 160], 113 [103; 139] и 175 [170; 222] волос/ см^2 соответственно.

Толщина волос при АГА в теменной, височной и затылочной областях была 45 [45; 49], 49 [48; 49] и 48 [48; 52] мкм соответственно.

У пациенток с АИТ и ТА наиболее часто встречали поредение волос в височной области – у 6 (37,5 %) пациенток, больше половины пациенток имели истончение волос в височной – у 8 (50 %) и затылочной – у 9 (56,3 %) человек (см. Таблицу 10). При ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 180 [170; 204], 118 [64; 149] и 185 [149; 201] волос/см² соответственно. Толщина волос при ТА в теменной, височной и затылочной областях была 50 [47; 52], 47 [37; 53] и 46 [41; 53] мкм соответственно.

Среди пациенток с АИТ при АГА и ТА наиболее частым симптомом было истончение волос.

Из 40 пациенток без витилиго и АИТ у 12 (30 %) выявлена АГА, у 28 (70 %) – ТА.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см² в теменной области, характерное для АГА, было выявлено у всех пациенток с АГА, а также у половины пациенток наблюдали поредение волос в височной области, более половины больных имели истончение волос и наличие более 10 % пушковых волос в теменной и височной областях (см. Таблицу 9). При АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 127 [116; 149], 106 [88; 142] и 175 [158; 180] волос/см² соответственно. Толщина волос при АГА в теменной, височной и затылочной областях была 48 [39; 57], 45 [43; 51] и 53 [45; 57] мкм соответственно.

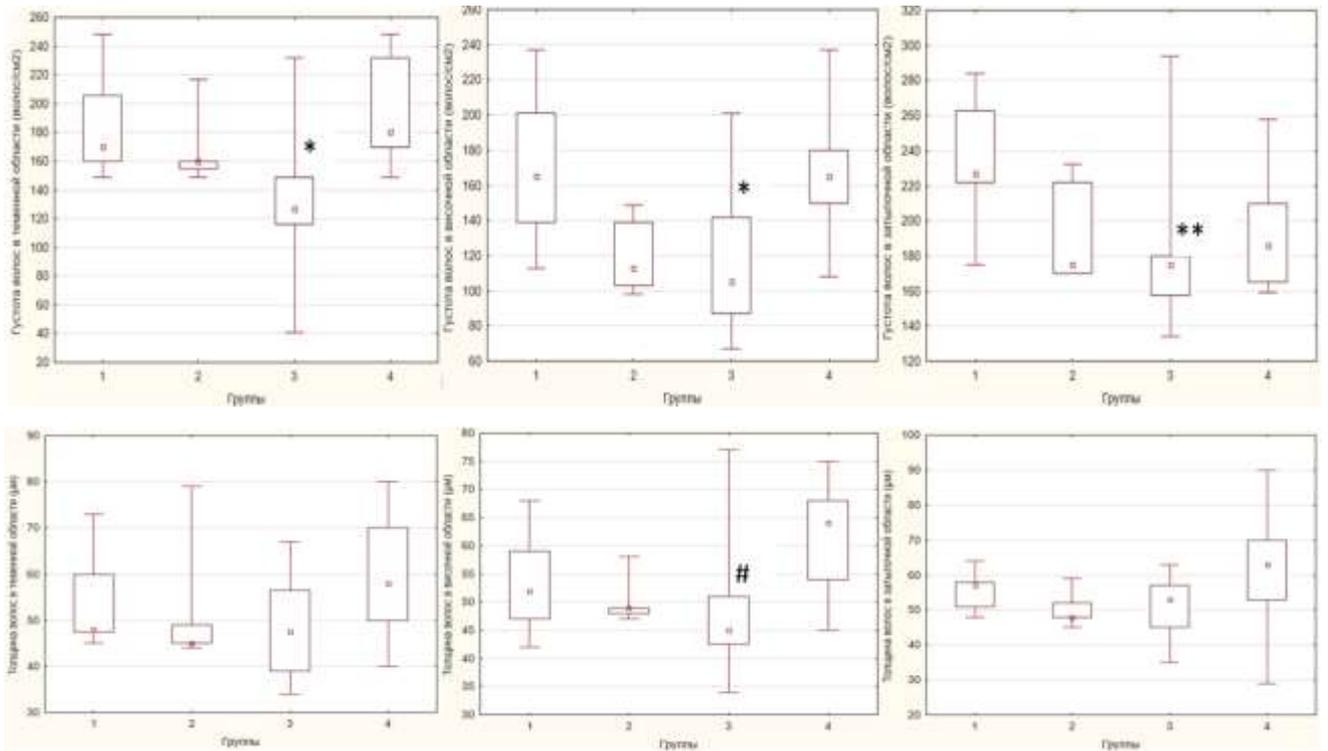
У пациенток с ТА, без витилиго и АИТ наиболее часто встречали истончение волос в височной и затылочной областях – у 18 (64,3 %) и у 14 (50 %) больных соответственно (см. Таблицу 10). При ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 168 [158; 194], 124 [108; 149] и 165 [127; 180] волос/см² соответственно. Толщина волос при ТА в теменной, височной и затылочной областях была 56 [45; 65], 48 [42; 55]

и 50 [42; 54] мкм соответственно. Для пациенток этой группы характерно частое изменение волос височных областей при АГА и ТА.

Среди 11 пациенток контрольной группы во всех локализациях (теменная, височная, затылочная) густота волос была в норме, истончение волос в единичных случаях (Таблицы 9 и 10). В этой группе густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 180 [170; 232], 165 [150; 180] и 186 [165; 210] волос/см² соответственно. Толщина волос у пациенток без патологии волос в теменной, височной и затылочной областях была 58 [50; 70], 64 [54; 68] и 63 [53; 70] мкм соответственно.

У пациенток всех групп клинические проявления АГА соответствовали 1 стадии заболевания по Людвигу.

Для пациенток с трихоскопическими признаками АГА при витилиго было характерно отсутствие поредения волос на коже головы во всех локализациях. Также реже наблюдали истончение волос в височной области ($p < 0,05$) и наличие более 10 % пушковых волос в этой локализации по сравнению с пациентками с АИТ и пациентками без АГА и витилиго. При АИТ частота изменений в височной области (истончение волос и наличие более 10 % пушковых волос) не отличалась от пациенток без АИТ и витилиго (Рисунок 17).



Примечания:

* – достоверность различий 3 группы с 1 и 4 группами по густоте волос в теменной и височной области;

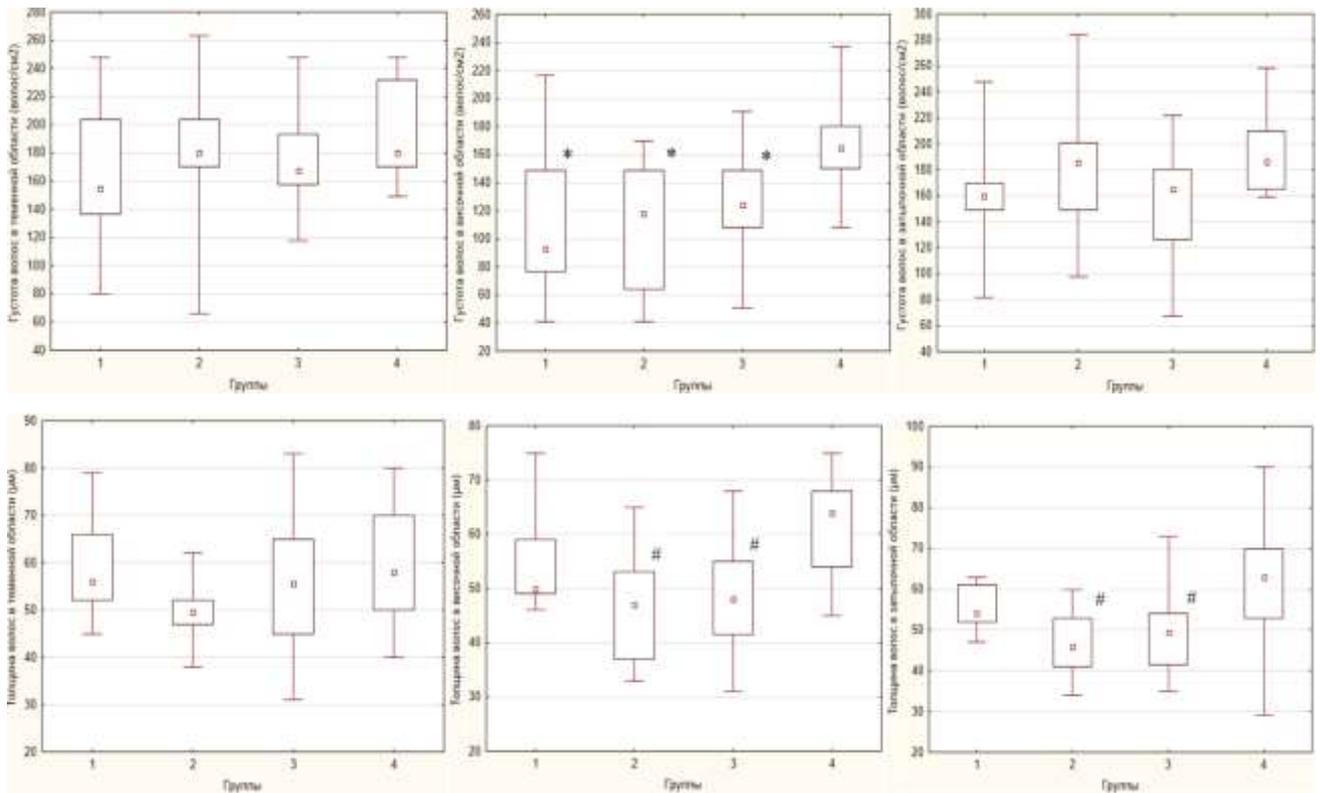
** – достоверность различий 3 группы с 1 группой по густоте волос в затылочной области ($p < 0,05$);

– достоверность различий 3 группы с 4 группой по толщине волос в височной области ($p < 0,05$);

H – критерий Краскела–Уоллиса.

Рисунок 17 – Сравнение густоты и толщины волос у обследованных пациентов с андрогенетической алопецией

Пациенты с витилиго и ТА отличались от пациентов без витилиго и АИТ частым поредением волос в височной области (66,7 %), которое также встречали у пациенток с АИТ, но значительно реже (37,5 % случаев). При ТА 56,3 % пациенток с АИТ имели истончение волос в затылочной области, которое наблюдали только у 11,1 % больных при витилиго ($p < 0,05$) (Рисунок 18).



Примечания:

* – достоверность различий 1, 2, 3 групп с 4 группой по густоте волос в височной области ($p < 0,05$);

– достоверность различий 2 и 3 групп с 4 группой по толщине волос в височной и затылочной областях ($p < 0,05$);

H – критерий Краскела – Уоллиса.

Рисунок 18 – Сравнение густоты и толщины волос у обследованных пациентов с телогонической алопецией

Таким образом, проведенное исследование трихоскопических особенностей патологии меланинсодержащих придатков кожи у пациенток с витилиго при жалобах на выпадение волос в сравнении с пациентками с АИТ и пациентками без аутоиммунных заболеваний показало, что при наличии трихоскопических признаков АГА и ТА у пациенток с витилиго значительно реже встречаются изменения густоты и толщины волос, что может повлиять на своевременную диагностику данных состояний и начало терапии.

3.4 Клиническая и дерматоскопическая характеристики меланоцитарных невусов у больных с витилиго

Для оценки доброкачественных меланоцитарных новообразований у пациентов с витилиго и здоровых людей контрольной группы использовали метод дерматоскопии.

Пигментные невусы диаметром больше 4 мм были обнаружены на коже у 37 пациентов с витилиго, всего было выявлено 95 меланоцитарных новообразований.

Врожденные невусы были у 2 (5,4 %) пациентов, у остальных обнаружены приобретенные невусы. Врожденные невусы были представлены средними меланоцитарными невусами (диаметр 6 и 15 см), для них была характерна бородавчатая поверхность и гипертрихоз на поверхности (Рисунок 19). Один из невусов, согласно Международной классификации опухолей кожи ВОЗ (2018 г.), относится к топографо-специфическому невусу – невусу молочной железы. Врожденные невусы располагались на депигментированных участках, несмотря на это они имели темно-коричневую окраску, что говорит о сохранении способности невусных клеток синтезировать пигмент.

Невусы у пациентов с витилиго чаще располагались на коже спины – 30 (31,6 %) образований, с одинаковой частотой по 15 (15,8 %) случаев – на коже верхних конечностей, груди и живота, реже на коже лица – 11 (11,6 %) и на коже нижних конечностей – 9 (9,5 %) невусов (Таблица 11).

Множественные меланоцитарные невусы наблюдали у 2 пациентов мужского пола (Рисунок 20).

Для оценки характера пигментных невусов у пациентов с витилиго набрана группа контроля из 37 пациентов без витилиго, у которых выявлено 60 приобретенных меланоцитарных невусов диаметром 4 мм и более. Невусы чаще располагались на коже спины – 19 (31,7 %), единичные образования были на коже голени, стопы, предплечья, ягодицы (Таблица 11).



Рисунок 19 – Меланоцитарный топографо-специфический невус левой молочной железы диаметром 15 см у пациентки с витилиго в области очага депигментации

Таблица 11 – Локализация меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго и контрольной группы

Локализация	Невусы у пациентов с витилиго (n = 95)	Невусы у пациентов без витилиго (n = 60)
Спина	30 (31,6 %)	19 (31,7 %)
Верхние конечности	15 (15,8 %)	9 (15 %)
Нижние конечности	9 (9,5 %)	8 (13,3 %)
Грудь	15 (15,8 %)	15 (25 %)
Живот	15 (15,8 %)	5 (8,3 %),
Лицо	11 (11,6 %)	4 (6,7%)

Среди основных клинических типов меланоцитарных невусов (Международная классификация опухолей кожи ВОЗ, 2018) у пациентов с витилиго преобладали дермальные и сложные невусы, представленные

полушаровидными папулами телесного, светло- и темно-коричневого цвета, мягко-эластичной консистенции.



Рисунок 20 – Множественные меланоцитарные невусы, галоневус на коже спины у пациента с витилиго

У 7 (18,9 %) больных с витилиго выявлено 11 галоневусов, которые были представлены папулами полушаровидной формы светло-коричневого или телесного цвета, окруженные депигментированным венчиком. Чаще всего галоневусы были расположены на коже спины – 64,0 % образований, остальные – на коже груди.

У 3 (8,1 %) пациентов меланоцитарные невусы располагались в очагах витилиго, при этом новообразования имели светло- и темно-коричневую окраску.

У пациентов контрольной группы не выявлено ни одного галоневуса.

Наиболее частым дерматоскопическим признаком невусов у пациентов с витилиго оказались бесструктурные зоны, представляющие собой участки гипопигментации, лишенные структуры, без четких границ, которые занимали больше 10 % образования. Они выявлены в 70 (73,7 %) случаях. Бесструктурные области имели меньшую, чем другие, степень интенсивности окрашивания,

пережегались или сочетались с гипопигментированными областями в 45 (47,4 %) случаях. Также гипопигментацию наблюдали в невусах с сетчатой и сетчатоглобулярной структурой. Пигментная сеть в этих невусах была фрагментирована и представлена асимметрично расположенными пигментными линиями, которые в некоторых случаях похожи на радиальную лучистость (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Дерматоскопическая картина меланоцитарного невуса у пациента с витилиго в виде фрагментированной сети

Другим частым дерматоскопическим признаком оказались глобулы – шаровидные темно-коричневые или светло-коричневые структуры округлой или овальной формы, одинаковых размеров, равномерно распределенные в образовании. Глобулы выявлены в 48 (50,5 %) невусах у пациентов с витилиго.

При оценке дерматоскопических признаков типичная пигментная сеть, представляющая собой расположение пигмента в виде тонкой сети правильной формы с округлыми ячейками, равномерно истончающейся к периферии, обнаружена в 30 (31,6 %) невусах у пациентов с витилиго.

При проведении дерматоскопии невусов у больных с витилиго в 6 (12,5 %) случаях обнаружены новые дерматоскопические структуры. Во врожденных, сложных и дермальных невусах, для которых характерно наличие глобулярных структур, обнаружены глобулы с выраженной центральной гипопигментацией. Такие структуры напоминали пигментные кольца или круги. Однако наличие глобул с разной степенью пигментации в невусах указывало на глобулярную природу этих структур. Дерматоскопически прослеживаются пигментные глобулы, депигментированные в центре, некоторые из них похожи на пигментные кольца (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Депигментированные глобулы или пигментные кольца в дермальном меланоцитарном невусе у пациента с витилиго

Псевдосеть, являющаяся вариантом типичной пигментной сети с локализацией на коже лица, где ячейками сети являются фолликулы, выявлена в 4 (4,2 %) случаях.

Сосудистый паттерн, представленный кровеносными сосудами в виде запятых, наблюдали в 29 (31 %) случаях у пациентов с витилиго.

При использовании модельного анализа, а также правила трех признаков и признака «ugly duck» диспластических невусов у пациентов с витилиго, согласно критериям Rehamberger, не выявлено (Таблица 12).

Таблица 12 – Дерматоскопические признаки меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго и контрольной группы

Дерматоскопические признаки	Невусы у пациентов с витилиго (n = 95)	Невусы у пациентов без витилиго (n = 60)
Бесструктурные гипопигментированные зоны	70 (73,7 %)	—
Бесструктурные зоны со светло-коричневой или розовой пигментацией	—	30 (50 %)
Типичная пигментная сеть	30 (31,6 %)	37 (61,6 %)
Атипичная пигментная сеть		22 (36,6 %)
Глобулы	48 (50,5 %)	29 (48,3 %)
«Пигментные кольца» в глобулярном паттерне	6 (12,5 %)	—
Диспластические невусы по критериям Rehamberger	—	25 (41,7 %)

При оценке дерматоскопических признаков у пациентов контрольной группы пигментная сеть определена в 59 (98,3 %) невусах. Типичная пигментная сеть выявлена в 37 (61,6 %) образованиях, атипичная или нерегулярная пигментная сеть обнаружена в 22 (36,6 %) невусах. Бесструктурные зоны, представляющие собой участки светло-коричневой или розовой пигментации, лишенные структуры без четких границ, выявлены в 30 (50 %) образованиях у пациентов без витилиго. Другим частым дерматоскопическим признаком в меланоцитарных новообразованиях у пациентов контрольной группы были глобулы, они обнаружены в 29 (48,3 %) невусах. Согласно паттерн-анализу Rehamberger приобретенные невусы диаметром более 4 мм у пациентов без витилиго соответствовали критериям пограничного невуса с типичной

равномерной пигментной сетью – 19 (31,6 %) образований; сложного невуса – 15 (25 %); дермального невуса – 1 (1,7 %); диспластического невуса, проявляющегося ретикулярно-гранулярной моделью с типичной или атипичной пигментной сетью, равномерным или неравномерным распределением точек/гранул, равномерными полосами и кляксами и диффузной гипопигментацией – 25 (41,7 %) образований (см. Таблицу 12).

Таким образом, для пациентов с витилиго, по сравнению с пациентами контрольной группы, характерны следующие дерматоскопические характеристики меланоцитарных новообразований: преобладание дерматоскопического паттерна в виде бесструктурной гипопигментированной области (73,7 %), а также наличие в 12,5 % невусов специфического дерматоскопического паттерна, отражающего изменение синтеза меланина невусными клетками – «пигментное кольцо».

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании для достижения цели по совершенствованию применения инструментальной неинвазивной диагностики кожи и меланинсодержащих структур у пациентов с витилиго обследованы больные витилиго с помощью комплекса неинвазивных методов (мексаметрия, трихоскопия, дерматоскопия).

Прежде всего проанализированы клинические особенности течения витилиго. Были оценены такие параметры, как форма и тип витилиго, локализация пятен, лейкотрихия, наличие репигментации, ее причины, выраженность и тип.

Среди пациентов 94,2 % имели несегментарную форму с различной степенью распространённости, 73,1 % – прогрессирование заболевания в течение последнего года по шкале VIDA, что, вероятно, является одной из причин обращаемости больных за медицинской помощью. По данным литературы, несегментарные формы являются наиболее частыми, для них характерно медленное прогрессирование. Сегментарные же формы характеризуются ранним началом (в возрасте до 12 лет), наличием пятна или группы пятен (частично или полностью совпадающих с линиями Блашко или дерматомами) на одной стороне тела, часто бывают врождёнными и сопровождаются наличием галоневусов у пациентов, лейкотрихии на поражённых участках кожи и раннего поседения волос [31; 142]. В проведенном исследовании сегментарные формы были у 3 (5,8 %) пациентов в возрасте 3, 8 и 14 лет, с локализацией на коже спины, груди и лба; у этих пациентов галоневусы и лейкотрихия не выявлены ни в одном случае.

В литературе имеется достаточно клинических данных по оценке расположения депигментированных пятен [5; 61; 87]. Так в исследовании 21 пациента, медиана возраста которых составила 44,3 года, оценку очагов витилиго проводили только в 7 локализациях: на туловище (28,6 %), ногах (19,1 %), стопах (14,3 %), руках (14,3 %), кистях (9,5 %), запястьях (9,5 %) и на лице (4,8 %) [61]. В настоящем исследовании проведена оценка уровня

меланина в очагах витилиго методом мексаметрии в большем количестве локализаций – в 19 локализациях. Очаги витилиго чаще всего находились на коже тыльной поверхности кистей (63,5 %), век (57,7 %), подмышечных областей (55,8 %), тыльной поверхности стоп (51,9 %); реже всего – на коже лба (9,6 %) и щек (11,5 %). В связи с тем, что кожа на лице анатомически значительно отличается на разных участках, оценку уровня меланина на лице проводили отдельно в 5 локализациях: лоб, веки, щеки, губы, подбородок. По результатам были обнаружены значительные изменения в уровне пигмента на разных областях лица по сравнению со здоровой кожей и различная зависимость от активности процесса для этих локализаций.

В мире проводилось достаточно большое количество исследований по аппаратным методам диагностики кожи человека *in vivo*, которые являются более стандартизированными и, следовательно, более объективными по сравнению с физикальным осмотром. Метод мексаметрии применяли для количественной оценки аллергической или воспалительной реакции, вызванной ультрафиолетовым повреждением, при подтверждении диагноза гемангиомы, для определения степени интенсивности загара кожи, типа кожи, оценки эффективности отбеливающих процедур, для подтверждения диагноза меланомы, в ряде работ – для оценки эффективности лечения витилиго после процедур [11]. В проведенных ранее исследованиях индекс меланина в коже измеряли обычно с помощью спектрометрии [95]. Продолжаются попытки разработать более объективные количественные измерения цвета кожи, помогающие в прогнозировании реакции на фототерапию [179]. В проведенном исследовании данные о количестве меланина в коже с помощью мексаметрии в очагах витилиго 19 локализаций и на здоровой окружающей коже и зависимость уровня меланина в коже от активности заболевания получены впервые.

К настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных о механизме развития депигментации в очагах заболевания. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях кожи у пациентов с витилиго было показано, что в большинстве случаев меланоциты отсутствуют в очагах

депигментации [141]. Дифференцировка меланоцитов, их апоптоз и функции находятся под влиянием связей эпидермальных и дермальных клеток и структур, таких как эпидермальные кератиноциты, белки внеклеточного матрикса и фибробласты [102]. Описана вакуольная дегенерация базальных и парабазальных кератиноцитов в коже у пациентов с витилиго, как в очагах витилиго, так и на видимо неизменной коже, при этом в очагах гипопигментации не выявляли инфильтрат из цитотоксических Т-клеток CD81, вероятно потому, что он исчезает к тому времени, когда эпидермис становится заметно депигментированным. Фактически видимая депигментация кожи может не проявляться в течение 48 дней после того, как произошел апоптоз меланоцитов [46; 49]. Кератиноциты в очагах витилиго представляют собой основной источник IFN- γ -индуцированного хемокина CXCL10, играющего основную роль для активации аутореактивных цитотоксических Т-клеток CD81, инициируя апоптоз меланоцитов и окружающих их кератиноцитов [51; 101].

Кроме того, для кератиноцитов в очагах витилиго характерно уменьшение возможности усваивать кальций, более короткая продолжительность жизни, измененная экспрессия маркеров старения и неспособность поддерживать меланоциты в «эпидермально-меланиновой единице» [102], что, вероятно, может затруднять транспорт меланосом с меланином по отросткам меланоцитов в кератиноциты. Процесс переноса меланоцитов зависит от рецептора, связанного с протеазоактивируемым рецептором-2 (PAR-2), который усиливает фагоцитоз меланосом в кератиноциты, а ультрафиолетовое излучение повышает его активность [38]. Нарушения кератиноцитов и транспорта пигмента в них из меланоцитов также могут являться причиной клинической гипопигментации при витилиго с некоторым незначительным снижением уровня меланина по сравнению с окружающей здоровой кожей при сохранении синтеза меланина в некоторых меланоцитах.

В связи с рассмотренными выше процессами, сложно оценить динамику изменения меланина в очагах, так как при обращении пациента этот процесс идет на протяжении длительного времени, прежде чем становится клинически

значимым. Полученные данные показали, что уровень пигмента значительно отличается в зависимости от локализации высыпаний и не связан с активностью или распространенностью процесса.

На видимо здоровой коже уровень меланина зависел от локализации исследуемого участка, что может быть связано с количеством солнечного облучения, влияющим на данные области. Наибольшее значение меланина выявлено на коже тыла стоп (средний уровень меланина $(23,3 \pm 9,5)$ у. е.), наименьшее – на коже груди (средний уровень меланина $(6,7 \pm 8,2)$ у. е.). Средний уровень на коже ладоней составил 1,7 у. е., при этом ни в одном случае не наблюдали 0 у. е.

В литературе описаны данные об оценке количества меланина методом мексаметрии (The Mexameter (MX18; Courage & Khazaka Electronic GmbH) у людей со здоровой кожей в 16 локализациях. Наименьшее среднее значение индекса меланина (42,6 у. е.) обнаружено на коже ладоней во всех возрастных группах женщин и мужчин (42,6–69,6 лет), затем на коже живота (82,9–142,4 у. е.), нижней части спины (96,0–154,1 у. е.), середины плеча (113,7–146,9 у. е.). Наибольший средний индекс меланина (240,2 у. е.) выявлен на тыльной поверхности кисти. На коже щеки (144,4–220,3 у. е.) и разгибательной поверхности предплечья (177,3–214,9 у. е.) обнаружены также высокие средние значения содержания меланина в коже, что может объясняться повышенным воздействием солнечного излучения на эти участки [148].

На эпидермальную пигментацию влияют фибробласты либо через непосредственную активацию при распределении меланина, либо через активацию кератиноцитов при продукции меланогенных факторов [99]. В качестве промеланогенных стимулов выступают многие паракринные медиаторы, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), фактор стволовых клеток (SCF) и нейрегулин 1, связываясь со своими специфическими рецепторами и, таким образом, модулируя внутриклеточные сигнальные пути, связанные с меланоцитами (MAPK/ERK, cAMP/PKA, Wnt/b-catenin, PI3K/Akt), способствуя росту, дифференцировке,

миграции и выживанию меланоцитов [36]. Плотность меланоцитов на коже ладоней и подошв в пять раз ниже, чем на других участках, вследствие подавления передачи сигналов сигнального пути Wnt из-за высокой экспрессии в фибробластах ладоней и подошв Dickkopf-связанного белка 1 (DKK1) [111]. Фототипы кожи при одинаковом количестве меланоцитов определяются разнообразием экспрессии определенных генов в фибробластах, влияющих на количество вырабатываемого меланина и эффективность переноса меланина от меланоцитов в кератиноциты. Например, экспрессия генов белка нейрегулина 1 (NRG-1) является высокой в коже с фототипом 6, и отсутствует в коже с фототипами 1 и 3 [161].

Большинство пациентов (92,3 %) имели уровень меланина больше 1 у. е. в очагах витилиго в области подбородка и губ (до 30 у. е. и 16 у. е. соответственно). При этом количество пигмента в очагах гипопигментации статистически не отличалось от уровня меланина на здоровой окружающей коже подбородка и ягодиц, причем на подбородке выявлено максимальное среднее количество пигмента в очаге, равное $(13,9 \pm 5,4)$ у. е., в то же время у всех пациентов уровень меланина на коже щек полностью отсутствовал. Эти отличия невозможно выявить с помощью обычного клинического осмотра.

Области лица и шеи – это участки кожи, которые представляют особый интерес, как с косметической точки зрения для пациентов, так и в плане подбора терапии для врача. При витилиго поражаются преимущественно открытые области кожи, что сказывается на психологическом состоянии больных, приводит к социальной дезадапции и снижению качества жизни. Все пациенты с витилиго, у которых уровень меланина в пятнах на щеках был равен 1 у. е., имели генерализованную форму заболевания, следовательно, можно предположить, что эта локализация характерна для генерализации процесса.

По данным литературы, при проведении фототерапии очаги витилиго на разных локализациях по-разному отвечают на лечение. Например, терапия эксимерным лазером наиболее эффективна при локализации очагов на коже лица, шеи, туловища по сравнению с меньшей эффективностью данного вида лечения

при локализации очагов витилиго на коже конечностей, где требуется более высокая доза излучения для достижения репигментации [17; 68; 157]. Сообщалось о лучших показателях репигментации при узкополосной фототерапии при локализации очагов витилиго на коже лица по сравнению с другими открытыми и закрытыми участками кожи [177]. При этом репигментация на акральных участках кожи (на кистях и стопах) неизменно показывает наиболее низкие значения эффективности NB-UVB и PUVA-терапии, при этом околоногтевые области имеют наиболее худший прогноз [64; 146]. Резистентные к NB-UVB очаги витилиго на лице включают ушные области и кожу вокруг них, губы и углы рта [128]. Причина в разном ответе на фототерапию для этих анатомических областей все еще не ясна, предположительно, это может быть связано с региональными изменениями в плотности волосяных фолликулов, «резервуара меланоцитов», а также, возможно, с более низким количеством меланоцитов и низкой экспрессией фактора стволовых клеток в этих областях [48; 106]. Полученные при мексаметрии очагов витилиго данные, демонстрирующие значительные отличия уровня меланина в коже очагов различных локализаций у одного пациента, по-видимому, являются важным шагом к решению этого вопроса.

С помощью корреляционного анализа было обнаружено, что длительность заболевания коррелирует с уменьшением уровня меланина только на коже лба. Также была выявлена слабая положительная корреляционная связь между длительностью витилиго и количеством пигмента в очагах на подбородке, шее, ягодицах, бедрах, в подмышечных складках. Эти данные могут указывать на разнонаправленность в количестве уровня меланина в различных очагах гипопигментации в виде исчезновения, уменьшения или его сохранения.

При оценке уровня меланина в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже с помощью корреляционного анализа установили, что наибольшие значения количества меланина на здоровой коже коррелируют с наибольшим сохранением пигмента в гипопигментированных пятнах не во всех областях, а только в подмышечных областях, а также на спине, бедрах и коленях. Значения

количества меланина в очагах витилиго на коже коленей отрицательно коррелируют со степенью прогрессирования заболевания по шкале активности витилиго VIDA.

Меланоциты волосяных фолликулов отличаются от меланоцитов других участков кожи. Меланоциты волосяного фолликула крупнее и имеют более длинные дендритные отростки, чем меланоциты в эпидермисе. Они также производят меланосомы большего размера, поэтому пигмент кожи часто светлее, чем цвет волос (например, у европейцев с черными волосами). Этот факт также объясняет, почему волосы седеют, хотя пигмент кожи не меняет цвет. Кроме того, меланоциты волосяных фолликулов синтезируют меланин только в фазе анагена. Задержка репигментации кожи может быть связана с этими клеточными различиями [92].

При оценке клинической картины процесса и активности заболевания важным звеном является изменение пигментации волос (лейкотрихия), которая выявлена у 17,3 % пациентов с витилиго, преимущественно на волосистой части головы – у 9,6 % человек, реже в подмышечной области, на голени, в области лобка и на бровях – в единичных случаях. Все пациенты с лейкотрихией имели несегментарную форму, чаще смешанную и распространенную, и прогрессирующий процесс.

Согласно классификации витилиго по D. V. Mocher (1979) [114] различают локализованную и генерализованную формы витилиго. Генерализованную группу составляют: акрофациальная форма (поражение кистей, стоп, лица); вульгарная или распространенная форма (множественные, беспорядочно расположенные пятна); смешанная форма (сочетание всех или многих перечисленных форм); универсальная форма (полная или почти полная депигментация кожного покрова).

Таким образом, у пациентов с лейкотрихией чаще всего встречается генерализованная форма витилиго с прогрессированием, в результате чего происходит исчезновение меланина и/или меланоцитов из волосяных фолликулов, что затрудняет лечение данных пациентов, так как фолликулярные меланоциты являются источником для репигментации. Так, в литературе имеются данные

о том, что меланоциты волосяных фолликулов – это резервный пул, способный к активной пролиферации и дифференцировке как спонтанно, так и под влиянием внешних стимулов [16]. Однако считается, что чаще лейкотрихией сопровождаются сегментарные формы со стабильным течением [142]. Возможно, обесцвеченные волосы могут быть также следствием прогрессирования витилиго.

Репигментация была у 32,7 % пациентов с витилиго, что соответствует данным литературы [160]. Перифолликулярный тип репигментации встречали чаще всего у 35,3 % пациентов, что также показывает значимость меланоцитов волосяных фолликулов в этом процессе.

В исследованиях показано, что витилиго часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями у больных и их родственников, такими как системная красная волчанка, псориаз, алопеция, галоневусы и, главным образом, аутоиммунный тиреоидит у 40 % пациентов [158].

Согласно полученным сведениям по сочетанной аутоиммунной патологии у пациентов с витилиго оказалось, что 25,0 % больных имели аутоиммунный тиреоидит. Акау В. Н. и соавт. (2010 г.) выявили у 55 % пациентов ассоциацию витилиго с системными аутоиммунными заболеваниями: тиреоидитом Хашимото – в 31 % случаев, алопецией – в 12,5 %, пернициозной анемией – в 8,7 % и сахарным диабетом 1 типа – в 2,5 % [67]. По данным литературы, у пациентов с очаговой алопецией известно развитие аутоиммунного тиреоидита, ревматоидного артрита и витилиго [34].

В исследовании среди 18 пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос не было встречено случаев гнездной алопеции. Но было обнаружено, что 50 % этих пациенток имели андрогенетическую алопецию и у 50 % встречали телогеновое выпадение волос, что подтверждалось данными трихоскопии.

Одними из клеток-мишеней при аутоиммунном процессе при алопеции длительное время считались меланоциты, однако до сих пор не обнаружены специфические аутоантитела против этих клеток [126].

Большинство исследований волос при витилиго посвящено ассоциации витилиго и очаговой алопеции. Накопившиеся данные свидетельствуют о том, что

локусы HLA класса I (молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса), экспрессирующиеся в клетках волосяных фолликулов и вокруг них в мезенхимальной ткани, ассоциированы с очаговой алопецией, волосяные фолликулы разрушаются при этом в стадии анагена [27]. Было выдвинуто предположение, что аутоантигены, связанные с меланогенезом, могут быть мишенью при очаговой алопеции [79], хотя до настоящего времени существует только несколько исследований, посвященных этому аспекту [92]. Выявлено увеличение частоты цитотоксических клеток CD8, чувствительных к эпитопам, происходящим из кератиноцитов (трихогиалину) и меланоцитов (gp100 и MART-1), маркеров воспаления (IL-2, IL-2RA, JAK3 и IL-15), цитокинов T-хелперного пути 1 типа (IL-12/IL-23p40, CXCL10, CXCL9 и IFN-гамма), цитокинов T-хелперного пути 2 типа (IL-13, IL-32, CCL17 и CCL18) и подавления кератинов (KRT35, KRT75 и KRT86) при очаговой алопеции [37; 97].

Сосуществование витилиго и гнездной алопеции у пациентов может объясняться наличием общих генов восприимчивости к витилиго и очаговой алопеции [93].

Важно отметить, что при витилиго, как и при гнездной алопеции, первоначальным источником регенерации является волосяной фолликул, фолликулярные меланоциты которого способствуют репигментации очагов витилиго, а также пролиферации и дифференцировке меланоцитов и кератиноцитов для образования новых волос при очаговой алопеции [117]. Описаны молекулярные пути, которые регулируют баланс между состоянием стволовых клеток меланоцитов в области бугорка волосяного фолликула и дифференцировки меланоцитов и кератиноцитов: белок p53 и его эффекторы, контролирующие меланогенез; Wnt/ β -катенин с пролиферативной, мигрирующей и дифференцирующей ролью в различных системах пигментации; интегрины, кадгеринины, тетраспанины и металлопротеиназы, обладающие промигрирующим действием на меланоциты; TGF- β и его эффектор RAX3, который контролирует дифференцировку [168].

Стволовые клетки и предшественники меланоцитов в области бугорка волосяного фолликула заселяют вторичный зародыш волоса меланоцитами

и кератиноцитами, генерируют матрицу волоса и образуют стержень волоса и внутреннюю корневую оболочку, при этом луковица волоса подвергается апоптоз-управляемой регрессии во время катагена с инволюцией и втягиванием проксимального конца стержня волоса, верхняя часть волосяного фолликула, содержащая бугорок, при этом не регрессирует [92].

Среди пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос андрогенетическая алопеция была выявлена у 50 %, что было чаще, чем у пациенток с АИТ (23,8 %) и пациенток без аутоиммунных заболеваний (30 %). Пациентки с витилиго и АГА были в возрасте ($33,4 \pm 13,1$) лет. По данным литературы первые клинические признаки андрогенетической алопеции выявляются у 3 % пациенток уже в возрасте 29 лет [185]. При этом у китайцев и корейцев распространенность андрогенетической алопеции ниже, чем у европейцев [135]. Однако истинную распространенность андрогенетической алопеции трудно определить, особенно на ранних стадиях, учитывая, что большинство авторов не имеют четко используемых диагностических критериев [74; 125].

Трихоскопическая картина андрогенетической алопеции при витилиго у женщин отличалась меньшим поредением волос, меньшим количеством пушковых волос и меньшим истончением волос в височной области, а также большей густотой волос в теменной, височной и затылочной областях, чем у женщин с признаками андрогенетической алопеции без витилиго при наличии клинически 1 стадии заболевания по Людвигу ($p < 0,05$), при этом средняя толщина и густота волос у пациентов с витилиго и андрогенетической алопецией не отличались от пациентов без витилиго и андрогенетической алопеции. Возможно, полученные данные свидетельствуют о выявлении с помощью трихоскопии самых ранних признаков андрогенетической алопеции у женщин с витилиго и более поздних трихоскопических признаков андрогенетической алопеции у пациенток без витилиго одинакового возраста (средний возраст ($33,4 \pm 13,1$) лет и ($32,6 \pm 9,2$) лет соответственно) и первой клинической стадии заболевания по Людвигу.

Для пациенток с витилиго и АИТ была характерна меньшая частота клинических проявлений в виде поредения и истончения волос при наличии трихоскопических признаков АГА, что отличало этих пациентов от пациентов без аутоиммунных заболеваний. Но при витилиго реже, чем при АИТ, встречали истончение волос, особенно в височной области.

Таким образом, у пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос обоснованно проведение трихоскопического исследования с определением признаков АГА, даже при отсутствии значимых клинических проявлений заболевания.

Также в проведенном исследовании 50 % пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос имели ТА, что было реже, чем у пациенток с АИТ и пациенток без аутоиммунных заболеваний с подобными жалобами (76,2 % и 70 % соответственно).

Согласно данным литературы, среди телогенового выпадения волос выделяют «аутоиммунную» алопецию [136], при этом проводится некоторая аналогия с очаговой алопецией, так как присутствует запуская роль эмоционального стресса, триходиния и частая ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом. Повышение уровня антител к тиреопероксидазе определяется чаще у пациентов с очаговой алопецией (38,9 %), но также достаточно часто у пациентов с телогеновой алопецией и телогеновой алопецией совместно с андрогенетической (24,1 %), у 17,6 % пациентов с хронической телогеновой алопецией в стадии ремиссии, у 4,5 % пациентов с андрогенетической алопецией [35].

В проведенном исследовании при ТА у пациенток с витилиго все клинические проявления в виде уменьшения густоты и толщины волос встречали реже, чем у пациенток с АИТ, кроме поредения волос в височной области, которое выявляли у 66,7 % пациенток с витилиго и 37,5 % больных с АИТ, и еще реже в группе женщин без аутоиммунных заболеваний – 21,4 %. Важно обратить внимание на сохранение толщины волос у пациенток с витилиго при ТА во всех рассматриваемых областях, в отличие от пациенток с АИТ и женщин без аутоиммунных заболеваний, более значимое для затылочной области

($p < 0,05$). Уровень меланина в коже очагов может являться ключом к подбору фототерапии, но здесь возникает еще одна важная проблема. Это проблема осложнений фототерапии, которая связана с риском развития злокачественных, в том числе меланоцитарных, опухолей кожи под воздействием ультрафиолетового облучения.

Поскольку злокачественный потенциал меланоцитов у больных с витилиго изучен недостаточно, остается открытым вопрос о возможном увеличении риска развития рака кожи и меланомы на фоне проведения ультрафиолетовой терапии. Вопрос о риске развития дисплазии и злокачественных опухолей среди пациентов с витилиго в течение длительного времени обсуждался в литературе. Так по результатам популяционных исследований среди более 10 тысяч больных с витилиго показано, что пациенты, получавшие фототерапию, имели значительно увеличенный риск развития плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака кожи и меланомы [110]. Согласно гипотезе А. В. Lerner и J. М. Kirkwood [107], меланоциты у больных с витилиго имеют генетические аномалии, которые могут приводить к прогрессированию витилиго или к злокачественной трансформации.

Ультрафиолетовое облучение может подавлять способность иммунной системы предотвращать действия опухолевых антигенов как системно, так и локально, о чем свидетельствуют изменение и снижение уровня клеток Лангерганса [33]. Общее воздействие ультрафиолетовых лучей связано с повышенным риском возникновения плоскоклеточного рака кожи и меланомы у людей со светлой кожей, особенно с первым фототипом кожи [143; 164]. Ультрафиолетовое облучение потенциально может вызывать повреждение ДНК и канцерогенные изменения [72].

Однако по результатам исследований других авторов, пациенты с витилиго имели в три раза меньший риск развития рака кожи и меланомы, несмотря на полученные ранее высокие дозы ультрафиолета [53; 110]. Этот факт можно объяснить тем, что в основе заболевания лежит меланоспецифичный иммунный ответ, обеспечивающий снижение данного риска [45]. В исследованиях не было

обнаружено повышенного риска развития рака кожи у пациентов, получающих UVB-фототерапию при псориазе, не выявлено увеличения частоты развития плоскоклеточного рака и у пациентов, проходящих NB-UVB-фототерапию при различных заболеваниях [100]. В настоящее время NB-UVB считается менее канцерогенной, чем PUVA [26]. При длительной PUVA-терапии повышается риск развития плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака и меланомы [150; 151]. Канцерогенный риск у пациентов с витилиго, получающих лечение NB-UVB, остается до сих пор неопределенным. Несмотря на отсутствие меланина, развитие рака кожи и меланомы при витилиго встречается редко [53].

В процессе фототерапии возможны изменения меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго. Известно об изменении дерматоскопической структуры невусов после фототерапии в виде образования новых точек и глобул, потемнения и увеличения невуса, появления пятнистой пигментации. При этом PUVA-терапия связана с более высокой частотой дерматоскопических изменений невусов как на открытых, так и на закрытых участках кожи по сравнению с узкополосной фототерапией, при которой изменения невусов происходили в основном на открытых областях кожи [55].

Доброкачественные меланоцитарные образования были обнаружены у 71,2 % пациентов с витилиго. У 18,9 % больных выявлено 11 галоневусов, чаще всего располагающиеся на коже спины, у 8,1 % пациентов наблюдаемые меланоцитарные невусы располагались в очагах витилиго.

Галоневусы, или невусы Сеттона, имеют связь с витилиго, их наличие считается одним из факторов риска прогрессирования заболевания [88; 149]. Известно, что у пациентов с множественными галоневусами выше риск возникновения витилиго и других аутоиммунных заболеваний по сравнению с пациентами с единичными галоневусами; при несегментарной форме витилиго и множественными галоневусами выявлена ассоциация с ранним началом заболевания и отягощенным семейным анамнезом по раннему поседению волос; при сегментарной форме витилиго, перешедшей в смешанную, чаще наблюдали галоневусы и лейкотрихию [29; 90].

Дерматоскопия, как диагностический метод ранней диагностики меланомы, позволяет выявить изменения в меланинсодержащих структурах. Наличие глобальных нарушений синтеза меланина при витилиго, безусловно, отражается и на строении доброкачественных новообразований. Так у 12,5 % пациентов с витилиго при дерматоскопии невусов выявлены новые дерматоскопические структуры, представленные глобулами с депигментированной центральной зоной – «пигментные кольца». Такие структуры ранее не описаны в литературе. Пигментные кольца определялись в новообразованиях, клинически и дерматоскопически представляющих внутридермальные и смешанные невусы, что позволяет предположить, что данный признак представляет собой такую редуцированную структуру образований, как пигментные глобулы.

Основными дерматоскопическими характеристиками невусов у пациентов с витилиго были гипопигментированные бесструктурные зоны, регресс гранулярного и сетчатого паттернов, которые изменяли дерматоскопическую структуру невусов.

В литературе описаны дерматоскопические паттерны доброкачественных невусов у пациентов с окуло-кожным альбинизмом: однородный бесструктурный, глобулярный, ретикулярный, периферический ретикулярный паттерн с центральной гипопигментацией, периферические глобулы, нерегулярные коричневые глобулы с розовым фоном, ретикулярный глобулярно-неорганизованный и периферический ретикулярно-глобулярный паттерн с центральной гипопигментацией [58]. Регрессия пигментации может происходить как в меланоцитарных, так и в немеланоцитарных новообразованиях кожи, а также в доброкачественных и злокачественных [129; 138]. Морфопатологически при этом обнаруживают инфильтрат из лимфоцитов, смешанный с насыщенными пигментом макрофагами, лежащий под атрофически измененным эпидермисом. Волокна коллагена в дерме имеют линейное расположение, сходное с расположением их в рубце, также присутствует пролиферация кровеносных сосудов [138]. Потеря пигмента в новообразованиях дерматоскопически характеризуется появлением областей с бесструктурной светло-коричневой пигментацией [19; 60]. При конфокальной микроскопии

меланоцитарных образований кожи очаговая педжетоидная инфильтрация и паттерны в виде колец или клубочков чаще встречались при доброкачественных пигментных невусах, чем при злокачественных новообразованиях [133].

При использовании модельного анализа, а также правила трех признаков и признака «ugly duck», диспластических невусов у пациентов с витилиго, согласно критериям Rehamberger, не выявлено. У одного пациента с множественными меланоцитарными невусами гипопигментация отмечена во всех образованиях, что свидетельствовало о единообразии дерматоскопической структуры невусов.

Выявлены новые дерматоскопические особенности невусов у больных с витилиго, такие как пигментные кольца и бесструктурные гипопигментированные зоны, в отличие от пациентов без витилиго. В связи с тем, что среди данной группы пациентов полностью не исключен риск малигнизации на фоне течения заболевания и проводимой терапии, больные с витилиго нуждаются в проведении динамического дерматоскопического обследования с целью профилактики и ранней диагностики меланоцитарной дисплазии.

Выявлены различия в уровне меланина в очагах гипопигментации на различных участках кожи, а также в меланинсодержащих придатках и доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи у пациентов с витилиго по сравнению с пациентами без витилиго, что отражает местную реактивность кожи и ее большую роль в развитии клинических проявлений заболевания, чем имеющиеся какие-либо системные нарушения.

Оценка распределения меланина в коже, пигментсодержащих придатках кожи, в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях у пациентов с витилиго с помощью неинвазивных методов (мексаметрии, трихоскопии и дерматоскопии) позволяет объективно оценить вовлечение всех меланинсодержащих структур в общий патологический процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивные инструментальные методы диагностики (мексаметрия, трихоскопия, дерматоскопия) у пациентов с витилиго позволяют объективно оценить распределение меланина в коже, пигментсодержащих придатках кожи и в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи.

Мексаметрия дает возможность определить количество и степень сохранности меланина в очагах витилиго с наименьшими и наибольшими уровнями пигмента в гипопигментированных пятнах для объективной картины распределения пигмента до начала терапии и контроля заболевания у каждого пациента с витилиго.

Выделение нового дерматоскопического признака невусов у больных с витилиго – «пигментные кольца» – позволяет проводить дифференциальный диагноз галоневусов на ранних стадиях развития. Также выявление гипопигментированных бесструктурных областей при дерматоскопии у пациентов с витилиго служит признаком регресса пигментации в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях.

Наличие трихоскопических особенностей волос как пигментсодержащих придатков кожи у пациентов с витилиго и телогеновым выпадением волос способствует выделению характерных изменений роста волос, связанных с витилиго, в виде поредения волос в височной области, в отличие от пациентов без витилиго и с трихоскопическими признаками телогеновой алопеции и другим аутоиммунным состоянием (АИТ).

Таким образом, применение всех трех процедур (мексаметрия, трихоскопия, дерматоскопия) в неинвазивной диагностике распределения меланина у пациентов с витилиго позволяет объективно оценить вовлечение всех меланинсодержащих структур в общий патологический процесс, а также приводит к возможности оценить распределение меланина у больных витилиго в динамике. Разработаны практические рекомендации по оценке распределения меланина в коже, пигментсодержащих придатках кожи, в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях для совершенствования применения инструментальной неинвазивной диагностики кожи и меланинсодержащих структур у пациентов с витилиго.

ВЫВОДЫ

1. Во всех локализациях пятен витилиго, кроме очагов на коже щек, уровень меланина составлял более 1 у. е., с наибольшими показателями на коже подбородка (30 у. е.). Уровни меланина в области подбородка и ягодиц не отличались в очагах витилиго и на окружающей здоровой коже ($p > 0,05$). Уровень меланина на участках здоровой кожи у пациентов с витилиго зависел от локализации: наибольшее значение пигмента обнаружено на коже тыла стоп ($23,3 \pm 9,5$) у. е., наименьшее – на коже груди ($6,7 \pm 8,2$) у. е.

2. Отсутствовали сильные корреляционные связи между уровнем меланина в очагах витилиго и уровнем пигмента на окружающей здоровой коже, стажем болезни, прогрессированием заболевания по шкале VIDA.

3. Установлено нарушение пигментации волос в виде лейкотрихии в очагах витилиго у 17,3 % пациентов, имеющих несегментарную форму и прогрессирующий процесс заболевания. При трихоскопии у половины пациентов с витилиго и жалобами на выпадение волос определяли признаки андрогенетической алопеции и телогенового выпадения волос; уменьшение густоты волос в височной (ассоциированное с телогеновым выпадением волос), что встречалось в 1,8 раза чаще (66,7 %), чем у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, и теменной (ассоциированное с андрогенетической алопецией) областях; сохранение у большинства пациенток толщины волос при телогеновом выпадении волос и андрогенетической алопеции ($p < 0,05$).

4. В дерматоскопической картине 73,7 % меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго определяли бесструктурные гипопигментированные области, которые встречали в 1,5 раза чаще, чем в невусах пациентов без витилиго. Среди 12,5 % невусов наблюдались изменения глобулярного паттерна – «пигментные кольца» –, характерные только для пациентов с витилиго.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для совершенствования диагностики пигмента в коже у пациентов с витилиго стандартную визуальную оценку клинической картины целесообразно дополнить мексаметрией, чувствительным, доступным и неинвазивным методом оценки меланина в каждом очаге гипопигментации, с целью составления персонифицированной карты пациента с витилиго и дальнейшей возможности объективного контроля заболевания.

2. В целях повышения качества ранней диагностики изменений пигментсодержащих придатков кожи у пациентов с прогрессирующим витилиго, кроме выявления типичной для заболевания лейкотрихии, целесообразно проводить трихоскопическое исследование волос с обязательной оценкой височных областей для выявления поредения волос в данной области при телогеновой алопеции (меньше 100 волос/см²).

3. Все меланоцитарные новообразования у пациентов с витилиго целесообразно обследовать дерматоскопическим методом с целью выявления признаков регресса пигментации доброкачественных образований: «пигментных колец» и бесструктурных гипопигментированных областей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГА	андрогенетическая алопеция
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АТ	антитела
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
волос/см ²	количество волос на 1 сантиметр квадратный
ДИ	доверительный интервал
ДИКЖ	дерматологический индекс качества жизни
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	диоксифенилаланин
МСГ	меланоцитстимулирующий гормон
нм	нанометр
ОШ	отношения шансов
ТА	телогеновая алопеция (телогеновое выпадение волос)
ТПО-АТ	антитела к тиреопероксидазе
ТТГ	тиреотропный гормон
у. е.	условные единицы
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФ	ультрафиолет
мкм	микрометр
BWS	blue white scar-like areas (сине-белые рубцово-подобные области)
CD81	корцепторы цитотоксических Т-клеток
CGRP	пептид, кодируемый геном кальцитонина
CTLA4	Т-лимфоцит-связывающий белок 4
CXCL10	Интерферон-гамма-индуцируемый белок 10
DDR1	рецептор, содержащий домен, гомологичный белку дискоидин 1
DHI	5,6-dihydroxyindole (5,6-дигидроксииндол)

DHICA	5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (5,6-дигидроксииндол-2-карбоновая кислота)
DKK1	dickkopf-связанный белок 1
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
HGF	фактор роста гепатоцитов
HLA	human leukocyte antigens (лейкоцитарные антигены человека, или система тканевой совместимости человека)
IFN- γ	интерферон-гамма
IgG	иммуноглобулины G
IL	интерлейкины
KGF	фактор роста кератиноцитов
L-ДОФА	L-диоксифенилаланин
$M \pm SD$	среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение
Me	медиана
MHC	главный комплекс гистосовместимости
NB-UVB	narrowband UVB phototherapy (узкополосная ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм)
NGF	фактор роста нервов
NK-1	антагонист специфического рецептора SP
NK-1R	естественные натуральные киллеры
NLRP1	цитозольный белок, Nod-подобный рецептор подсемейства NALP
NRG-1	нейрегулин-1
NER	nucleotide excision repair (эксцизионная репарация нуклеотидов)
PAR-2	протеазоактивируемый рецептор-2
PUVA	псорален плюс ультрафиолет А с длиной волны 315–400 нм
r	коэффициент ранговой корреляции Спирмена
S100	трофический фактор серотонинергических нейронов
SCF	фактор стволовых клеток
SOCS4	супрессор цитокинового сигнала 4

SP	субстанция P
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3 (сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT)
T3-Ab	аутоантитела к трийодтиронину
T4-Ab	аутоантитела к тироксину
Th	T-лимфоциты – хелперы
TNAб	аутоантитела к гормонам щитовидной железы
TNF	фактор некроза опухолей
TRP	tyrosinase-related proteins (связанный с тирозиназой белок)
UL16	связывающий белок – белок, связывающий антиген UL-16 цитомегаловируса
VIDA	vitiligo disease activity (индекс активности витилиго)
XBP1	связывающий X-box белок-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийская, Е. Р. Руководство по дерматокосметологии / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 632 с.
2. Барабой, В. А. Структура, биосинтез меланоцитов, их биологическая роль, перспективы применения / В. А. Барабой // Успехи современной биологии. – 2000. – № 117. – С. 86–92.
3. Давлетшина, А. Ю. Дерматоскопические паттерны витилиго / А. Ю. Давлетшина, К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 381–387.
4. Иммунофенотипическая характеристика клеточных инфильтратов в коже больных витилиго / В. А. Волнухин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 3. – С. 32–35.
5. Кошевенко, Ю. Н. Витилиго / Ю. Н. Кошевенко. – Москва : Косметика & Медицина, 2002. – 310 с.
6. Ломоносов, К. М. Сравнительный анализ сывороточного содержания аутоантител у больных витилиго / К. М. Ломоносов, Н. И. Симонова, М. К. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 2. – С. 35–39.
7. Лотти, Т. Физиология и патофизиология меланоцита / Т. Лотти // Всемирный Симпозиум Витилиго : материалы симпозиума, 7 июля 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011.
8. Нетруненко, И. Гиперпигментация: проблемы и пути решения / И. Нетруненко, Д. Игнатъев // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2007. – № 2. – С. 50–57.
9. О роли дендритных клеток в патогенезе витилиго / Д. В. Прошутинская, В. А. Волнухин, О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 4. – С. 28–32.
10. Окислительный стресс в патогенезе витилиго / К. М. Ломоносов, Д. С. Есипов, О. А. Бабешко, А. Ю. Татаренко // Российский журнал кожных

и венерических болезней. – 2011. – № 1. – С. 68–70.

11. Папий, Н. А. Аппаратные методы исследования кожи / Н. А. Папий // Мед. панорама. – 2009. – № 1. – С. 52–54.

12. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»: текст с изм. и доп. вступ. в силу с 21.02.2020 : [утвержден приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 924н] – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

13. Роль вирусов в патогенезе витилиго / К. М. Ломоносов, А. Ю. Миронов, О. В. Кузнецов, О. А. Бабешко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 1. – С. 40–42.

14. Российское общество витилиго : сайт. – Москва, 2014. – Обновляется в течение суток. – URL : <http://vitilig.ru/> (дата обращения 05.07.2014).

15. Современные подходы к терапии алопеций / В. Р. Хайрутдинов, О. В. Антонова, Н. Е. Шестопапов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 9. – С. 4–8.

16. Усовецкий, И. А. Трансплантация аутологичных меланоцитов при витилиго у детей / И. А. Усовецкий, О. Д. Куликова, Н. Г. Короткий // Детская больница. – 2010. – № 2. – С. 40–42.

17. A large scale analytical study on efficacy of different photo (chemo-) therapeutic modalities in the treatment of psoriasis, vitiligo and mycosis fungoides / M. El-Mofty, W. Z. Mostafa, M. Bosseila [et al.] // Dermatol Ther. – 2010. – N 23. – P. 428–434. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01345.x.

18. A missense mutation underlies defective SOCS4 function in a family with autoimmunity / P. Arts, T. S. Plantinga, J. M. van den Berg [et al.] // J Intern Med. – 2015. – Vol. 278 (2). – P. 203–210. DOI: 10.1111/joim.12351.

19. A risk scoring system for the differentiation between melanoma with regression and regressing nevi / P. Rubegni, L Tognetti, G Argenziano [et al.] // J Dermatol Sci. – 2016. – Vol. 83 (2). – P. 138–144. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.012.

20. Acquired patch-type blue nevus with overlying vitiligo: a case report /

P. Wang, Y. Cheng, H. Yang, Y. Ran // *Int J Dermatol.* – 2012. – Vol. 51 (5). – P. 568–570. DOI:10.1111/j.1365-4632.2011.05089.x.

21. Age-related diffuse chronic telogen effluvium-type alopecia in female squirrel monkeys (*Saimiri boliviensis boliviensis*) / V. D. Horenstein, L. E. Williams, A. R. Brady [et al.] // *Comp Med.* – 2005. – N 55. – P. 169–174.

22. Albert, D. M. Ocular abnormalities occurring with vitiligo / D. M. Albert, J. J. Nordlund, A. B. Lerner // *Ophthalmology.* – 1979. – N 86. – P. 1145–1160. DOI: 10.1016/s0161-6420(79)35413-6.

23. Alopecia areata update : part II. Treatment / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – N 62. – P. 191–202. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.10.031.

24. Alvaro, G. Neurokinin 1 receptor antagonists-current prospects / G. Alvaro, R. Di Fabio // *Curr Opin Drug Discov Devel.* – 2007. – N 10. – P. 613–621.

25. Amur, S. Sex differences and genomics in autoimmune diseases / S. Amur, A. Parekh, P. Mummaneni // *J Autoimmun.* – 2012. – N 38. – P. 254–265. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.12.001.

26. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report / S. H. Ibbotson, D. Bilslund, N. H. Cox [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. – Vol. 151. – N 2. – P. 283–297. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06128.x.

27. Association analysis of the HLA-C gene in Japanese alopecia areata / Y. Haida, S. Ikeda, A. Takagi [et al.] // *Immunogenetics.* – 2013. – N 65. – P. 553–557. DOI: 10.1007/s00251-013-0703-z.

28. Association of giant congenital melanocytic nevus, halo nevus and vitiligo in a 75-year-old patient / M. L. Silveira, F. R. Ferreira, M. L. Alvarenga, S. H. Mandelbaum // *An Bras Dermatol.* – 2012. – Vol. 87 (2). – P. 288–291. DOI: 10.1590/s0365-05962012000200015.

29. Association of halo nevus/i and vitiligo in childhood: a retrospective observational study / A. Patrizi, M. Bentivogli, B. Raone [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27 (2). – P. 148–152. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04504.x.
30. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris / M. D. Njoo, P. K. Das, J. D. Bos, W. Westerhof // *Arch Dermatol.* – 1999. – Vol. 135 (4). – P. 407–413. DOI: 10.1001/archderm.135.4.407.
31. Attili, V. R. Anatomical segmentations in all forms of vitiligo: A new dimension to the etiopathogenesis / V. R. Attili, S. K. Attili // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2016. – N 82. – P. 379–388. DOI: 10.4103/0378-6323.181463.
32. Atypical Presentation of Halo Nevus over Eyelid with Poliosis: A Dermatoscopic Perspective / A. J. Shah, R. V. Polra, K. M. Prajapati, P. A. Nair // *Int J Trichology.* – 2022. – Vol. 14 (2). – P. 68–70. DOI: 10.4103/ijt.ijt_150_20.
33. Aubin, F. Mechanisms involved in ultraviolet lightinduced immunosuppression / F. Aubin // *Eur J Dermatol.* – 2003. – N 13. – P. 515–523.
34. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States / K. P. Huang, S. Mullangi, Y. Guo, A. A Qureshi // *JAMA Dermatol.* – 2013. – N 149. – P. 789–794. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.3049.
35. Baldari, M. Thyroid peroxidase antibodies in patients with telogen effluvium / M. Baldari, M. Guarrera, A. Rebora // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – N 24. – P. 980–982. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03589.x.
36. Bastonini, E. Skin pigmentation and pigmentary disorders: focus on epidermal/dermal cross-talk / E. Bastonini, D. Kovacs, M. Picardo // *Ann. Dermatol.* – 2016. – N 28. – P. 279–289. DOI: 10.5021/ad.2016.28.3.279.
37. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment / J. Fuentes-Duculan, N. Gulati, K. M. Bonifacio [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2016. – N 25. – P. 282–286. DOI: 10.1111/exd.12918.
38. Boissy, R. E. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte /

R. E. Boissy // *Exp Dermatol.* – 2003. – Vol. 12 (2). – P. 5–12. DOI: 10.1034/j.1600-0625.12.s2.1.x.

39. Changes in the redox state and endogenous fluorescence of in vivo human skin due to intrinsic and photo-aging, measured by multiphoton tomography with fluorescence lifetime imaging / W. Y. Sanchez, C. Obispo, E. Ryan [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2013. – Vol. 18. – N 6. – P. 217. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.061217.

40. Characterization of an active spore photoproduct lyase, a dna repair enzyme in the radical S-adenosylmethionine superfamily / J. M. Buis, J. Cheek, E. Kalliri, J. B. Broderick // *Journal of Biological Chemistry.* – 2006. – Vol. 281 (36). – P. 25994–26003. DOI: 10.1074/jbc.M603931200.

41. Chartier, M. B. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia / M. B. Chartier, D. M. Hoss, J. M. Grant-Kels // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – N 47. – P. 809–818. DOI: 10.1067/mjd.2002.128771.

42. Clinical pictures and classification of somatoform disorders in dermatology / W. Harth, B. Hermes, V. Niemeier, U. Gieler // *Eur J Dermatol.* – 2006. – N 16. – P. 607–614.

43. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches / D. Parsad R. Pandhi, S. Dogra, B. Kumar // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – N 50. – P. 63–67. DOI: 10.1016/s0190-9622(03)00786-2.

44. Clinical study of repigmentation patterns with either narrow-band ultraviolet B (NBUVB) or 308 nm excimer laser treatment in Korean vitiligo patients / Y.S. Yang, H. R. Cho, J. H. Ryou, M. H. Lee // *Int J Dermatol.* – 2010. – N 49. – P. 317–323. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04332.x.

45. Complete regression of melanoma associated with vitiligo / E. Piqué-Duran, S. Palacios-Llopis, M. S. Martínez-Martín, J. A. Pérez-Cejudo // *Dermatol Online J.* – 2011. – Vol. 17 (1). – P. 4.

46. Confetti-like depigmentation: a potential sign of rapidly progressing vitiligo / J. J. Sosa, S. D. Currimbhoy, U. Ukoha [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – N 73. – P. 272–275. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.014.

47. Cooper, G. S. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases / G. S. Cooper, M. L. Bynum, E. C. Somers // *J Autoimmun.* – 2009. – N 33. – P. 197–207. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.008.
48. Cui, J. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo / J. Cui, L. Y. Shen, G. C. Wang // *J Invest Dermatol.* – 1991. – Vol. 97 (3). – P. 410–416. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12480997.
49. Current and emerging treatments for vitiligo / M. Rodrigues, K. Ezzedine, I. Hamzavi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77 (1). – P. 17–29. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.010.
50. Cutaneous manifestations associated with thyroid disease / D. E. Brănișteanu, A. Dimitriu, M. Vieriu [et al.] // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2014. – Vol. 118 (4). – P. 953–958.
51. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo / M. Rashighi, P. Agarwal, J. M. Richmond [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2014. – N 6. – P. 223. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007811.
52. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration / M. V. Plikus, J. A. Mayer, D. de la Cruz [et al.] // *Nature.* – 2008. – N 7176. – P. 340–344. DOI: 10.1038/nature06457.
53. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1 307 patients and their partners / H. E. Teulings, M. Overkamp, E. Ceylan [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (1). – P. 162–171. DOI: 10.1111/bjd.12111.
54. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women / J. Kantor, L. J. Kessler, D. G. Brooks, G. Cotsarelis // *J Invest Dermatol.* – 2003. – N 121. – P. 985–988. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12540.x.
55. Dermoscopic Changes of Melanocytic Nevi after Psoralen-Ultraviolet A and Narrow-Band Ultraviolet B Phototherapy / H. Ghani-Nejad, Z. Hallaji, M. R. Damavandi [et al.] // *Indian J Dermatol.* – 2016. – Vol. 61 (1). – P. 118. DOI: 10.4103/0019-5154.174079.

56. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria / A. Rakowska, M. Slowinska, E. Kowalska-Oledzka [et al.] // *Int J Trichology*. – 2009. – N 1. – P. 123–130. DOI: 10.4103/0974-7753.58555.
57. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond / Jha A. Kumar, S. Sonthalia, A. Lallas, R. K. P. Chaudhary // *Int J Dermatol*. – 2018. – Vol. 57 (1). – P. 50–54. DOI: 10.1111/ijd.13795.
58. Dermoscopy of naevi in patients with oculocutaneous albinism / A. N. Ramos, N Fraga-Braghiroli, J. G. R. Ramos [et al.] // *Clin Exp Dermatol*. – 2019. – Vol. 44 (5). – P. 196–199. DOI: 10.1111/ced.13903.
59. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin / P. V. Sravani, N. K. Babu, K. V. T. Gopal [et al.] // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2009. – Vol. 75 (3). – P. 268–271. DOI: 10.4103/0378-6323.48427.
60. Diagnostic significance of the blue hue in dermoscopy of melanocytic lesions: a dermoscopic-pathologic study / D. Massi, V de Giorgi, P. Carli, M. Santucci // *Am J Dermatopathol*. – 2001. – Vol. 23 (5). – P. 463–469. DOI: 10.1097/00000372-200110000-00013.
61. Digital image analysis vs. clinical assessment to evaluate repigmentation after punch grafting in vitiligo / M. W. Linthorst Homan, A. Wolkerstorfer, M. A. G. Sprangers, J. P. W. van der Veen // *JEADV*. – 2013. – Vol. 27 (2). – P. e235-238. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04568.x.
62. DNA repair and mutagenesis / E. C. Friedberg, G. C. Walker, W. S. Richard [et al.] // ASM Press. – 2006. – P. 1118. DOI: 10.1128/9781555816704.
63. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo / G. Laberge, C. M. Mailloux, K. Gowan [et al.] // *Pigment Cell Res*. – 2005. – Vol. 18 (5). – P. 300–305. DOI: 10.1111/j.1600-0749.2005.00242.x.
64. Effect of procedural-related variables on melanocyte keratinocyte suspension transplantation in stable vitiligo: a clinical and immunohistochemical study / B. El-Zawahry, S. Esmat, D. Bassiouny [et al.] // *Dermatol Surg*. – 2017. – Vol. 43 (2). – P. 236–237. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000892.

65. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci / L. C. Tsoi, S. L. Spain, E. Ellinghaus [et al.] // *Nat Commun.* – 2015. – N 6. – P. 7001. DOI: 10.1038/ncomms8001.
66. Environmental Regulation of Skin Pigmentation and Hair Regeneration / W. Wu, J. Yang, H. Tao, M. Lei // *Stem Cells Dev.* – 2022. – Vol. 31 (5–6). – P. 91–96. DOI: 10.1089/scd.2022.29011.
67. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey / B. N. Akay, M. Bozkir, Y. Anadolu, S. Gullu // *JEADV.* – 2010. – Vol. 24 (10). – P. 1144–1150. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03605.x.
68. Excimer light phototherapy of segmental and non-segmental vitiligo: experience in Taiwan / Y. P. Cheng, H. Y. Chiu, S. H. Jee, T. F. Tsai // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2012. – Vol. 28 (1). – P. 6–11. DOI:10.1111/j.1600-0781.2011.00628.x.
69. Expert reviews in molecular medicine Structure of the major UV-induced photoproducts in DNA. – Текст : электронный // Cambridge University Press : Интернет портал. – URL : <http://journals.cambridge.org> (дата обращения 15.10.2014).
70. Falabella, R. Vitiligo and the melanocyte reservoir / R. Falabella // *Indian J Dermatol.* – 2009. – Vol. 54 (4). – P. 313–318. DOI:10.4103/0019-5154.57604.
71. Felsten, L. M. Vitiligo: a comprehensive overview. Part II: treatment options and approach to treatment / L. M. Felsten, A. Alikhan, V. Petronic-Rosic // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 65 (3). – P. 493–514. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.10.043.
72. Formation of cyclobutane pyrimidine dimers and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in mouse and organocultured human skin by irradiation with broadband or with narrowband UVB / A. Budiyanto, M. Ueda, T. Ueda, M. Ichihashi // *Photochem Photobiol.* – 2002. – Vol. 76 (4). – P. 397–400. DOI: 10.1562/0031-8655(2002)076<0397:focpda>2.0.co;2.
73. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with

progressive vitiligo / M. Ben Ahmed, I. Zaraa, R. Rekik [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2012. – N 25. – P. 99–109. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2011.00920.x.

74. Gan, D. C. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough / D. C. Gan, R. D. Sinclair // *J Invest Dermatol Symp Proc.* – 2005. – Vol. 10. – N 3. – P. 184–189. DOI: 10.1111/j.1087-0024.2005.10102.x.

75. Gender differences in alopecia areata / M. Lundin, S. Chawa, A. Sachdev [et al.] // *Journal of Drugs in Dermatology.* – 2014. – Vol. 13 (4). – P. 409–413.

76. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 pro-bands and their families from south China / X. Sun, A. Xu, X. Wei [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2006. – Vol. 45 (10). – P. 1176–1181. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02907.x.

77. Genetic variation of promoter sequence modulates XBP1 expression and genetic risk for vitiligo / Y. Ren, S. Yang, Sh. Xu [et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5(6). – P. e1000523. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000523.

78. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity / L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 466 (7302). – P. 113–117. DOI: 10.1038/nature09114.

79. Gilhar, A. Alopecia areata / A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366 (16). – P. 1515–1525. DOI: 10.1056/NEJMra1103442.

80. Gilhar, A. Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial? / A. Gilhar // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130 (11). – P. 2535–2537. DOI: 10.1038/jid.2010.260.

81. Gilmore, S. Chronic telogen effluvium is due to a reduction in the variance of anagen duration / S. Gilmore, R. Sinclair // *Australas J Dermatol.* – 2010. – Vol. 51 (3). – P. 163–167. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2010.00654.x.

82. Goodman, G. J. The management of postacne scarring / G. J. Goodman, J. A. Baron // *Dermatol Surg.* – 2007. – Vol. 33 (10). – P. 1175–1188. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33252.x.

83. Greenhalgh, D. G. A Primer on Pigmentation / D. G. Greenhalgh // *J Burn Care Res.* – 2015. – Vol. 36 (2). – P. 247–257. DOI:10.1097/BCR.0000000000000224.

84. Grover, C. Telogen effluvium / C. Grover, A. Khurana // *Indian J Dermatol*

Venereol Leprol. – 2013. – Vol. 79 (5). – P. 591–603. DOI: 10.4103/0378-6323.116731.

85. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus / A. Taieb, A. Alomar, M. Böhm [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (1). – P. 5–19. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.

86. Halder, R. M. Cutaneous malignancies in patients treated with psoralen photochemotherapy (PUVA) for vitiligo / R. M. Halder, E. F. Battle, E. M. Smith // *Arch Dermatol* – 1995. – Vol. 131 (6). – P. 734–735.

87. Halder, R. M. Vitiligo and disorders of hypopigmentation / R. M. Halder // *Ann Dermatol Venereol.* – 2002. – Vol. 129 (1). – P. 151–153.

88. Halo naevi and leukotrichia are strong predictors of the passage to mixed vitiligo in a subgroup of segmental vitiligo / K. Ezzedine, A. Diallo, C. Léauté-Labrèze [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166 (3). – P. 539–544. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10709.x.

89. Halo naevi with associated vitiligo-like depigmentations: pathogenetic hypothesis / N. van Geel, R. Speeckaert, J. Lambert [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol. 26 (6). – P. 755–761. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04160.x.

90. Halo nevi association in nonsegmental vitiligo affects age at onset and depigmentation pattern / K. Ezzedine A. Diallo, C. Léauté-Labrèze [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2012. – Vol. 148 (4). – P. 497–502. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.351.

91. Hann, S. K. Various clinical features of vitiligo / S. K. Hann // *Ann Dermatol Venereol.* – 2002. – Vol. 129 (1). – P. 191–194.

92. Harnessing the power of regenerative therapy for vitiligo and alopecia areata / C. C. Barbulescu N. B. Goldstein, D. R. Roop [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2020. – Vol. 140 (1). – P. 29–37. DOI: 10.1016/j.jid.2019.03.1142.

93. Harris, J. E. Vitiligo and alopecia areata: apples and oranges? / Harris J.E. // *Exp Dermatol.* – 2013. – Vol. 22 (12). – P. 785–789. DOI: 10.1111/exd.12264.

94. High prevalence of circulating autoantibodies against thyroid hormones in vitiligo and correlation with clinical and historical parameters of patients / R. Colucci, F. Lotti, F. Dragoni [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2014. – Vol. 171 (4).

– P. 786–798. DOI: 10.1111/bjd.13286.

95. Ho, B. K. Color bar tool for skin type selfidentification: a cross-sectional study / B. K. Ho, J. K. Robinson // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73 (2). – P. 312–313. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.024.

96. Hordinsky, M. K. Overview of alopecia areata / M. K. Hordinsky // *J Investig Dermatol Symp Proc.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 13–15. DOI: 10.1038/jidsymp.2013.4.

97. Identification of autoantigen epitopes in alopecia areata / E. H. C. Wang, M. Yu, T. Breitkopf [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136 (8). – P. 1617–1626. DOI: 10.1016/j.jid.2016.04.004.

98. Identification of telogen markers under-scores that telogen is far from a quiescent hair cycle phase / M. Geyfman, W. Gordon, R. Paus, B. Andersen // *J Invest Dermatol* – 2012. – Vol. 132 (3). – P. 721–724. DOI: 10.1038/jid.2011.367.

99. In vivo and in vitro evidence of dermal fibroblasts influence on human epidermal pigmentation / M. Cario-Andre, C. Pain, Y. Gauthier [et al.] // *Pigment Cell Res.* – 2006. – Vol. 19 (5). – P. 434–442. DOI: 10.1111/j.1600-0749.2006.00326.x.

100. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy / R. M. Hearn, A. C. Kerr, K. F. Rahim [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 159 (4). – P. 931–935. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08776.x.

101. Increased expression of CXCR3 and its ligands in vitiligo patients and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo / X. Wang, Q. Q. Wang, J. Q. Wu [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 174 (6). – P. 1318–1326. DOI: 10.1111/bjd.14416.

102. Involvement of non-melanocytic skin cells in vitiligo / E. Bastonini, B. Bellei, A. Filoni [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2019. – Vol. 28 (6). – P. 667–673. DOI: 10.1111/exd.13868.

103. Kim, H. S. Vitiligo after halo formation around congenital melanocytic nevi / H. S. Kim, B. K. Goh // *Pediatr Dermatol.* – 2009. – Vol. 26 (6). – P. 755–756. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.01030.x.

104. Kim, N. H. H19 RNA down regulation stimulated melanogenesis

in melisma / N. H. Kim, C. H. Lee, A. Y. Lee // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2010. – Vol. 23 (1). – P. 84–92. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2009.00659.x.

105. Lacarrubba, F. Scalp dermoscopy or trichoscopy / F. Lacarrubba, G. Micali, A. Tosti // *Curr Probl Dermatol.* – 2015. – N. 47. – P. 21–32. DOI: 10.1159/000369402.

106. Lee, D. Recent onset vitiligo on acral areas treated with phototherapy: need of early treatment / D. Lee, C. Kim, J. Lee // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2010. – Vol. 26 (5). – P. 266–268. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2010.00530.x.

107. Lerner, A. B. Vitiligo and melanoma: can genetically abnormal melanocytes result in both vitiligo and melanoma within a single family? / A. B. Lerner, J. M. Kirkwood // *J Am Acad Dermatol.* – 1984. – Vol. 11 (4). – P. 696–701. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)80421-1.

108. LeWitt, T. M. Vitiligo / T. M. LeWitt, R. V. Kundu // *JAMA Dermatol.* – 2021. – Vol. 157 (9). – P. 1136. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.1688.

109. Malkud, S. Telogen effluvium: a review / S. Malkud // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – Vol. 9 (9). – P. 1–3. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15219.6492.

110. Markedly reduced incidence of melanoma and non melanoma skin cancer in a non-concurrent cohort of 10 040 patients with vitiligo / A. Paradisi, S. Tabolli, B. Didona [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 71 (6). – P. 1110–1116. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.07.050.

111. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin / Y. Yamaguchi, V. J. Hearing, S. Itami [et al.] // *J Cell Biol.* – 2004. – Vol. 165 (2). – P. 275–285. DOI: 10.1083/jcb.200311122.

112. Messenger, A. G. Disorders of Hair / A. G. Messenger, D. A. de Berker, R. D. Sinclair // *Rook's textbook of Dermatology.* 8 th ed. / editors in T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths. – UK : Blackwell Publishing Ltd, 2010. – N. 66. – P. 27–66. DOI: 10.1002/9781444317633.

113. Miteva, M. Hair and scalp dermatoscopy / M. Miteva, A. Tosti // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol. 67 (5). – P. 1040–1048. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.013.

114. Mosher, D. B. Dermatology in general medicine / D. B. Mosher, T. B. Fitzpatrick, G. P. Ortonne // New York. – 1979. – P. 582–626.

115. Naevus of Ota associated with segmental vitiligo: a case report / X-Y. Luo, A-E. Xu, J-C. Li, C-P. Guan // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24 (5). – P. 611–612. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03443.x.

116. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease / Y. Jin, C. M. Mailloux, K. Gowan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356 (12). – P. 1216–1225. DOI: 10.1056/NEJMoa061592.

117. Narrow band ultraviolet B treatment for human vitiligo is associated with proliferation, migration, and differentiation of melanocyte precursors / N.B. Goldstein, M. I. Koster, L. G. Hoaglin [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135 (8). – P. 2068–2076. DOI: 10.1038/jid.2015.126.

118. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies / M. Y. Abyaneh, R. D. Griffith, L. Falto-Aizpurua, K. Nouri // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol. 28 (12). – P. 1610–1622. DOI: 10.1111/jdv.12619.

119. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biopsy: physiological mechanisms and clinical significance / E.M.J. Peters, M. E. Ericson, J. Hosoi [et al.] // *Invest Dermatol.* – 2006. – Vol. 126 (9). – P. 1937–1947. DOI: 10.1038/sj.jid.5700429.

120. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo / M. Rodrigues, K. Ezzedine, I. Hamzavi [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2017. – Vol. 77 (1). – P. 1–13. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.

121. Nihiloderma in psychodermatology / W. Harth, B. Hermes, K. Seikowski, U. Gieler // *Hautarzt.* – 2007. – Vol. 58 (5). – P. 427–434. DOI: 10.1007/s00105-007-1329-6.

122. Nnoruka, E. N. Hair loss in children in South-East Nigeria: Common and uncommon cases / E. N. Nnoruka, I. Obiagboso, C. Maduechesi // *Int J Dermatol.* – 2007. – N 46. – P. 18–22. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03457.x.

123. Nonsegmental vitiligo: clinical analysis of 115 patients / A. Zeren [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2000. – Vol. 14 (1). – P. 242–244.

124. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis / Y. H. Jang, J. Y. Lee, H. Y. Kang [et al.] // *J Eur Acad*

Dermatol Venereol. – 2010. – Vol. 24 (11). – P. 1312–1316. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03638.x.

125. Olsen, E. A. Female pattern hair loss / E. A. Olsen // J Am Acad Dermatol. – 2001. – N 45. – P. 70–80. DOI: 10.1067/mjd.2001.117426.

126. Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata / S. Noso, C. Park, N. Babaya [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100 (5). – P. 1976–1983. DOI: 10.1210/jc.2014-3985.

127. Ortonne, J. P. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation / J. P. Ortonne // Dermatology / editors in: J. L. Bolognia, J. L. Jorizzo, R. P. Rapini. – Spain : Elsevier, 2008. – P. 913–914.

128. Parsad, D. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo / D. Parsad, A. J. Kanwar, B. Kumar // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2006. – Vol. 20 (2). – P. 175–177. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01413.x.

129. Partial pigmentary regression of a congenital nevocytic naevus without halo phenomenon followed by generalized vitiligo / E. Sotiriou, Z. Apalla, D. Panagiotidou, D. Ioannides // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 600–601. DOI:10.1111/j.1468-3083.2008.02977.x.

130. Percivalle, S. Concurrence of vitiligo and psoriasis: a simple coincidence? / S. Percivalle, R. Piccinno, M. Caccialanza // Clin. Exp. Dermatol. – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 90–91. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02908.x.

131. Persad, P. Commentary: Psoriasis patients with a history of malignancy represent an important but overlooked study population / P. Persad, M. Levender, S. Feldman // Derm Online J. – 2011. – Vol. 17 (2). – P. 10. PMID: 21382293

132. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo / S. Esmat, R. A. Hegazy, S. Shalaby [et al.] // Dermatol Clin. – 2017. – Vol. 35 (2). – P. 171–192. DOI: 10.1016/j.det.2016.11.008.

133. Pigmented skin lesions displaying regression features: Dermoscopy and reflectance confocal microscopy criteria for diagnosis / E. Moscarella, C. Bombonato, R. Pampena [et al.] // Exp Dermatol. – 2019. – Vol. 28 (2). – P. 129–135.

DOI: 10.1111/exd.13853.

134. Powell, F. C. Vitiligo and psoriasis / F. C. Powell, C. H. Dicken // *J Am Acad Dermatol.* – 1983. – Vol. 8 (1). – P. 136–137. DOI: 10.1016/s0190-9622(83)80310-7.

135. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities / T. L. Wang, C. Zhou, Y. W. Shen [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – Vol. 162 (4). – P. 843–847. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09640.x.

136. Rebora, A. Telogen effluvium revisited / A. Rebora // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol. 149 (1). – P. 47–54.

137. Reduced immunohistochemical expression of Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) in vitiligo skin / A. Reichert-Faria, J. E. Jung, V. M. Neto [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27 (8). – P. 1057–1059. DOI: 10.1111/jdv.12013.

138. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis / S. Ribero, E. Moscarella, G. Ferrara [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (12). – P. 2030–2037. DOI: 10.1111/jdv.13815.

139. Relevance of congenital melanocytic naevi in vitiligo / N. van Geel, L. van Poucke, B. van de Maele, R. Speeckaert // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 172 (4). – P. 1052–1057. DOI: 10.1111/bjd.13444.

140. Reticular grey-blue areas of regression as a dermoscopic marker of melanoma in situ / S. Seidenari, C. Ferrari, S. Borsari [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – Vol. 163 (2). – P. 302–309. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09821.x.

141. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory / I. C. Le Poole, P. K. Das, R. M. van den Wijngaard [et al.] // *Exp Dermatol.* – 1993. – Vol. 2 (4). – P. 145–153. DOI: 10.1111/j.1600-0625.1993.tb00023.x.

142. Revised classification / nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference / K. Ezzedine, H. W. Lim, T. Suzuki [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 113–117. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.

143. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals / A. R. Rhodes, M. A. Weinstock, T. B. Fitzpatrick [et al.] // *JAMA.* – 1987. – Vol. 258 (21). – P. 3146–3154.

144. Rodrigues, M. Skin cancer risk (nonmelanoma skin cancers/melanoma) in vitiligo patients / M. Rodrigues // *Dermatologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35 (2). – P. 129–134. DOI: 10.1016/j.det.2016.11.003.

145. Sandhu, K. Psoriasis and vitiligo / K. Sandhu, I. Kaur, B. Kumar // *J Am Acad Dermatol*. – 2004. – Vol. 51 (1). – P. 149–150. DOI: 10.1016/j.jaad.2003.12.014.

146. Sapam, R. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study / R. Sapam, S. Agrawal, T. K. Dhali // *Int J Dermatol*. – 2012. – Vol. 51 (9). – P. 1107–1115. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05454.x.

147. Sharma, L. Hypoacusis in vitiligo / L. Sharma, R. Bhawan, R. K. Jain // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2004. – Vol. 70 (3). – P. 162–164.

148. Skin characteristics: normative data for elasticity, erythema, melanin, and thickness at 16 different anatomical locations / B. Nedelec, N. J. Forget, T. Hurtubise [et al.] // *Skin Res Technol*. – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 263–275. DOI: 10.1111/srt.12256.

149. Spontaneous partial repigmentation of halo nevi around congenital melanocytic nevus and vitiligo in a 13-year-old boy / M. J. Concha-Garzón, A. Hernández-Martín, C. Faura-Berruga [et al.] // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2014. – Vol. 80 (1). – P. 69–70. DOI: 10.4103/0378-6323.125539.

150. Stern, R. S. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study / R. S. Stern, K. T. Nichols, L. H. Väkevä // *N Engl J Med*. – 1997. – Vol. 336 (15). – P. 1041–1045. DOI: 10.1056/NEJM199704103361501.

151. Stern, R. S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study / R. S. Stern // *J Am Acad Dermatol*. – 2012. – Vol. 66 (4). – P. 553–562. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.04.004.

152. Stierman, S. C. Halo congenital nevocellular nevi associated with extra lesional vitiligo: case series with review of the literature / S. C. Stierman, E. Tierney, T. A. Shwayder // *Pediatr Dermatol*. – 2009. – Vol. 26 (4). – P. 414–424. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00938.x.

153. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for

autoimmune hair loss (alopecia areata) / F. Siebenhaar, A. A. Sharov, E. M. J. Peters [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127 (6). – P. 1489–1497. DOI: 10.1038/sj.jid.5700704.

154. Suppressor of cytokine signaling 4 (SOCS4) protects against severe cytokine storm and enhances viral clearance during influenza infection / L. Kedzierski, E. M. Linossi, T. B. Kolesnik [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol. 10 (5). – P. 1004134. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004134.

155. Taieb, A. Epidemiology, definitions and classification / A. Taieb, M. Picardo // *Vitiligo* / in eds. M. Picardo, A. Taieb. – Heidelberg : Springer Verlag. – 2010. – P. 13–24. DOI: 10.1007/978-3-540-69361-1_2.

156. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions / C. Q. Wang, A. E. Cruz-Inigo, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (4). – P. 18907. DOI: 10.1371/journal.pone.0018907.

157. The 308-nm excimer laser: a promising device for the treatment of childhood vitiligo / S. Cho [et al.] // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2011. – Vol. 27 (1). – P. 24–29. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2010.00558.x.

158. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients / Z. Zhang, S.-X. Xu, F.-Y. Zhang [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2009. – Vol. 301 (2). – P. 167–173. DOI: 10.1007/s00403-008-0900-z.

159. The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients / S. K. Hann, H. I. Kim, S. Im, [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 1993. – Vol. 6 (3). – P. 201–205. DOI: 10.1016/0923-1811(93)90039-r.

160. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell' Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology / M. D. Njoo, W. Westerhof, J. D. Bos, P. M. Bossuyt // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135 (12). – P. 1514–1521. DOI: 10.1001/archderm.135.12.1514.

161. The fibroblast-derived paracrine factor neuregulin-1 has a novel role in regulating the constitutive color and melanocyte function in human skin / W. Choi, R. Wolber, W. Gerwat [et al.] // *J Cell Sci.* – 2010. – № 123. – P. 3102–3111.

DOI: 10.1242/jcs.064774.

162. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation / T. Yokota, H. Nishio, Y. Kubota, M. Mizoguchi // *Pigment Cell Res.* – 1998. – Vol. 11 (6). – P. 355–361. DOI:10.1111/j.1600-0749.1998.tb00494.x

163. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair in loss Women / R. Sinclair, D. Jolley, R. Mallari, J. Magee // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 51 (2). – P. 189–199. DOI: 10.1016/s0190-9622(03)00045-8.

164. The role of melanocortin-1 receptor polymorphism in skin cancer risk phenotypes / R. A. Sturm, D. L. Duffy, N. F. Box [et al.] // *Pigment Cell Res.* – 2003. – Vol. 16 (3). – P. 266–272. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00041.x.

165. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity / I. Kaloumenou, G. Mastorakos, M. Alevizaki [et al.] // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18 (7). – P. 747–754. DOI: 10.1089/thy.2007.0370.

166. Tiwary, A. K. Vitiligo developing in congenital segmental speckled lentiginous nevus: Another example of immunocompromised cutaneous district due to immunological assault on aberrant melanocytes? / A. K. Tiwary, P. Kumar // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2017. – Vol. 83 (5). – P. 612–614. DOI: 10.4103/ijdvl.IJDVL_1055_16.

167. Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss – The 'female pattern hair loss severity index (FPHL-SI)' / M. Harries, A. Tosti, W. Bergfeld [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (4). – P. 667–676. DOI: 10.1111/jdv.13455.

168. Trends in regenerative medicine: repigmentation in vitiligo through melanocyte stem cell mobilization / S. A. Birlea, G.-E. Costin, D. R. Roop, D. A. Norris // *Med Res Rev.* – 2017. – Vol. 37 (4). – P. 907–935. DOI: 10.1002/med.21426.

169. Trengove, M. C. SOCS proteins in development and disease / M. C. Trengove, A. C. Ward // *J Clin Exp Immunol.* – 2013. – Vol. 2 (1). – P. 1–29.

170. Trichodynia is a distinguishing symptom of telogen effluvium / M. Baldari,

M. Montinari, M. Guarrera, A. Rebora // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23 (6). – P. 733–734. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03201.x.

171. Trichoscopic findings of androgenetic alopecia and their association with disease severity / R. Hu, F. Xu, Y. Han [et al.] // *J Dermatol.* – 2015. – Vol. 42 (6). – P. 602–607. DOI: 10.1111/1346-8138.12857.

172. Trichoscopy update / L. Rudnicka, M. Olszewska, A. Rakowska, M. Slowinska [et al.] // *J Dermatol Case Rep.* – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 82–88. DOI: 10.3315/jdcr.2011.1083.

173. Trost, L. B. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss / L. B. Trost, W. F. Bergfeld, E. Calogeras // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54 (5). – P. 824–844. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.11.1104.

174. Trueb, R. M. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus / R. M. Trueb // *Lupus.* – 2010. – Vol. 19 (9). – P. 1078–1086. DOI: 10.1177/0961203310373938.

175. Udompanich, S. Hair and Scalp Changes in Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus / S. Udompanich, K. Chanprapaph, P. Suchonwanit // *Am J Clin Dermatol.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 679–694. DOI: 10.1007/s40257-018-0363-8.

176. Update on the pathogenesis of vitiligo / H. Z. Marchioro, C. C. Silva de Castro, V. M. Fava, P. H. Sakiyama // *An Bras Dermatol.* – 2022. – Vol. 97 (4). – P. 478–490. DOI: 10.1016/j.abd.2021.09.008.

177. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311 nm) / V. Brazzelli, F. Prestinari, M. Castello [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2005. – Vol. 22 (3). – P. 257–261. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2005.22319.x.

178. Vaccine-specific local T cell reactivity in immunotherapy-associated vitiligo in melanoma patients / J. F. Jacobs, E. H. J. G. Aarntzen, L. A. G. Sibelt [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 2009. – Vol. 58 (1). – P. 145–151. DOI: 10.1007/s00262-008-0506-5.

179. Visscher, M. O. Skin Color and Pigmentation in Ethnic Skin / M. O. Visscher // *Facial Plast Surg Clin North Am.* – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 119–125. DOI: 10.1016/j.fsc.2016.08.011.

180. Vitiligo / K. Ezzedine, V. Eleftheriadou, M. Whitton, N. van Geel // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386 (9988). – P. 74–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7.

181. Vitiligo occurring on dermal melanocytosis (nevus of Ota) in a dark-skinned patient / K. C. Ahogo, I.-P. Gber, B. Vagamon [et al.] // *Ann Dermatol Venereol*. – 2017. – Vol. 144 (11). – P. 712–714. DOI: 10.1016/j.annder.2017.06.009.

182. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? / K. U. Schallreuter, P. Bahadoran, M. Picardo [et al.] // *Exp. Dermatol*. – 2008. – Vol. 17 (2). – P. 141–160. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00666_1.x.

183. Vitiligo: Translational research and effective therapeutic strategies / V. Thakur, A. Bishnoi, K. Vinay [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2021. – Vol. 34 (4). – P. 814–826. DOI: 10.1111/pcmr.12974.

184. Westerhof, W. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A / W. Westerhof, L. Nieuweboer-Krobotova // *Arch Dermatol*. – 1997. – Vol. 133 (12). – P. 1525–1528.

185. Wolff, H. Erkrankungen der Haare / H. Wolff // *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* / eds. in G. Plewig, M. Landthaler, W. Burgdorf [et al.] – Springer, Berlin : Heidelberg, 2012. – P. 1264. DOI: 10.1007/978-3-662-49544-5.

186. Women with alopecia exhibit a higher risk for thyroid cancer: a nationwide cohort study / L. M. Sun, M.-C. Lin, C.-H. Muo [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2014. – Vol. 74 (1). – P. 18–22. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.12.005.

187. Workman, M. Resolution and recurrence of vitiligo following excision of congenital melanocytic nevus / M. Workman, K. Sawan, C. el Amm // *Pediatr Dermatol*. – 2013. – Vol. 30 (6). – P. 166–168. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01781.x.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Пиримидиновые димеры.	С. 17
2.	Рисунок 2 – Дизайн исследования.	С. 45
3.	Рисунок 3 – Фототипы кожи у пациентов с витилиго (n = 52).	С. 52
4.	Рисунок 4 – Локализация очагов у пациентов с витилиго (n = 52).	С. 54
5.	Рисунок 5 – Количество пациентов с отсутствием меланина и уровнем меланина больше 1 у. е. в различных очагах витилиго.	С. 58
6.	Рисунок 6 – Распределение уровней меланина более 1 у. е. в очагах витилиго у обследованных пациентов.	С. 58
7.	Рисунок 7 – Средний уровень меланина на видимо здоровой коже и в очагах витилиго у обследованных пациентов.	С. 59
8.	Рисунок 8 – Уровни меланина в очаге витилиго на щеке (1 у. е.) и на видимо здоровой коже (17 у. е.) у пациента с витилиго.	С. 60
9.	Рисунок 9 – Уровни меланина в очаге витилиго на коже вокруг губ (5 у. е.), на подбородке (9 у. е.) и на здоровой коже (11 у. е.) у пациентки с витилиго.	С. 61
10.	Рисунок 10 – Уровни меланина в очаге витилиго на шее (3 у. е.) и на здоровой коже (7 у. е.) у пациента с витилиго.	С. 61
11.	Рисунок 11 – Средний уровень меланина в очагах витилиго у 10 обследованных пациентов до лечения и через 3–4 месяца после терапии, у. е.	С. 63
12.	Рисунок 12 – Уровни меланина в очагах витилиго.	С. 65
13.	Рисунок 13 – Уровни меланина в очагах витилиго.	С. 66
14.	Рисунок 14 – Уровни меланина в очагах витилиго.	С. 66
15.	Рисунок 15 – Трихоскопическая картина андрогенетической алопеции пациентки Г. (29 лет).	С. 73
16.	Рисунок 16 – Трихоскопическая картина телогеновой алопеции пациентки К. (32 года).	С. 75
17.	Рисунок 17 – Сравнение густоты и толщины волос	

- у обследованных пациентов с андрогенетической алопецией. С. 78
18. Рисунок 18 – Сравнение густоты и толщины волос у обследованных пациентов с телогеновой алопецией. С. 79
19. Рисунок 19 – Меланоцитарный топографо-специфический невус левой молочной железы диаметром 15 см у пациентки с витилиго в области очага депигментации. С. 81
20. Рисунок 20 – Множественные меланоцитарные невусы, галоневус на коже спины у пациента с витилиго. С. 82
21. Рисунок 21 – Дерматоскопическая картина меланоцитарного невуса у пациента с витилиго в виде фрагментированной сети. С. 83
22. Рисунок 22 – Депигментированные глобулы или пигментные кольца в дермальном меланоцитарном невусе у пациента с витилиго. С. 84
23. Таблица 1 – Шкала активности витилиго VIDA (Vitiligo disease activity) по классификации D. Njoo и соавт. (1999). С. 46
24. Таблица 2 – Частота встречаемости форм и типов заболевания у больных с витилиго (n = 52). С. 53
25. Таблица 3 – Частота встречаемости лейкотрихии у пациентов с витилиго (n = 52). С. 55
26. Таблица 4 – Характеристика репигментации очагов на коже у пациентов с витилиго (n=17) (по классификации S. K. Hann и соавт., 2002 г.). С. 56
27. Таблица 5 – Характеристика распределения меланина в очагах гипопигментации у пациентов с витилиго (n = 52). С. 56
28. Таблица 6 – Корреляционные связи (r) между уровнями меланина в очагах витилиго и длительностью заболевания у обследованных пациентов. С. 67
29. Таблица 7 – Корреляционные связи (r) между уровнями меланина в очагах витилиго и активностью витилиго по шкале VIDA, между уровнями меланина на видимо здоровой коже и активностью

- витилиго по шкале VIDA у обследованных пациентов. С. 69
30. Таблица 8 – Сила корреляционных связей между уровнями меланина в очагах витилиго и на видимо здоровой коже у пациентов с витилиго. С. 70
31. Таблица 9 – Характеристика пациентов с андрогенетической алопецией по частоте встречаемости изменений характера роста и толщины меланинсодержащих придатков кожи по данным трихоскопии. С. 72
32. Таблица 10 – Характеристика пациентов с телогеновым выпадением волос по частоте встречаемости изменений характера роста и толщины меланинсодержащих придатков кожи по данным трихоскопии. С. 74
33. Таблица 11 – Локализация меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго и контрольной группы. С. 81
34. Таблица 12 – Дерматоскопические признаки меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго и контрольной группы. С. 85

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Разработанная анкета для пациентов с витилиго

Номер....., дата осмотра

Ф.И.О.....

Дата рождения (день/месяц/год):/...../....., возраст:

Контактный телефон:

В каком возрасте узнали, что у Вас аутоиммунный тиреоидит?

Дата Уровень ТТГ....., Т 4....., АТ-ТПО.....

Длительность витилиго.....

Тип развития? (стабильный, прогрессирующий, нестабильный)

Форма? Локализованная (фокальная, сегментарная, слизистая),

Генерализованная (acrofaciальная, вульгарная, смешанная, универсальная), невус Сеттона

Шкала VIDA:

+4 (появление/увеличение пятен в последние 1,5 месяца),

+3 (появление/увеличение пятен в последние 3 месяца),

+2 (появление/увеличение пятен в последние 6 месяцев),

+1 (появление/увеличение пятен в последний год),

0 (отсутствие появления/увеличения пятен в течение 1 года и более), -1 – стабильной стадии в течение более 1 года и самопроизвольной репигментации.,

-1 (отсутствие появления/увеличения пятен в течение 1 года и более, с самопроизвольной репигментацией)

Была ли репигментация? Нет\Да. Причина: лечение (.....), самопроизвольная

Выраженность репигментации: слабая (25 %), умеренная (25–50 %), выраженная (51–99 %), полная (100 %).

Тип репигментации: перифолликулярный, краевой, смешанный, периферийный, сплошной

Исход репигментации: цвет похож на здоровую кожу, гипопигментация, гиперпигментация очагов

Псориаз? Нет/Да

Не отмечали ли потемнение кожи в складках, на наружных поверхностях локтевых и коленных суставов? Нет/Да

Чрезмерное выпадение волос на голове (больше 100 в сутки)? Нет/Да

Выпадение бровей на наружной 1/3? Нет/Да

Связана ли Ваша работа или хобби с пребыванием на открытом воздухе?

Нет /Да, в течение: < 1 года 1–5 лет 5–10 лет > 10 лет

Как Ваша кожа реагирует на солнце: я всегда обгораю, никогда не загораю, я всегда обгораю, загораю очень плохо, сначала я обгораю, затем загораю, я практически никогда не обгораю, у меня смуглая кожа, другое.....

Были ли у Вас солнечные ожоги до 18 лет (болезненные ожоги с интенсивным покраснением, длящиеся 2 и более дней)? Нет Да Я не помню

Как часто Вы используете солнцезащитные средства

- когда Вы находитесь на открытом воздухе > 1 часа: Никогда Иногда Всегда

- когда Вы загораете: Никогда Иногда Всегда

Средства с каким уровнем защиты SPF Вы используете? 8–20 / 20–30 / 30–40 / 40–50 / > 50 / не знаю

Провели ли Вы в целом 1 год или более в странах с более высокой инсоляцией, чем в стране проживания?

Нет Да, до 18 лет:.....лет Да, после 18 лет:лет

Количество недель в год, проводимых в условиях солнечной активности:

0 2 недели и < > 2 недели

Посещаете ли Вы солярий? Нет Да, < 20 сеансов в год Да, > 20 сеансов в год

Сколько лет Вы посещаете солярий:лет

Оцените свое количество родинок: < 25 25–50 50–100 > 100

Есть ли у Вас родинки диаметром более 4 мм? Да / Нет

Появились ли у Вас новые родинки в течение года? Да / Нет

Исчезали ли родинки в течение жизни? Да / Нет

Цвет кожи: Молочный Молочный с веснушками Светлый Смуглый Черный

Тип кожи: Сухая Нормальная Комбинированная Жирная

Цвет волос (натуральный): Рыжий Светло-русый Русый Каштановый Черный

Цвет глаз: Голубой Зеленый Карий Черный

Комментарии

.....

.....

