

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Сергеева Ирина Геннадьевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент

**Шливко Ирина Леонидовна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, г. Нижний Новгород)

кандидат медицинских наук

**Петунина Валентина Вадимовна**

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры кожных болезней и косметологии, г. Москва)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_ : \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.07 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 229-10-83); <https://ngmu.ru/dissertation/525>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**Т. А. Агеева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 (Bastonini E. et al., 2019; Marchioro N. Z. et al., 2022).

Клинический осмотр пациента с витилиго не позволяет оценить истинный уровень меланина в очагах гипопигментации, так как меланоциты могут сохранить способность к синтезу меланина, что будет проявляться в уменьшении количества пигмента, но не в отсутствии его в «эпидермально-меланиновой единице». Существуют предположения (Esmat S. et al., 2017), 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 длительности заболевания и активности процесса, которые в данный момент отсутствуют (Но В. К., Robinson J. K., 2015; Visscher M. O., 2017).

Распределение меланоцитов в волосяном фолликуле и их активная роль в процессе роста волоса позволяют предположить, что лейкотрихия является не единственным процессом, отражающим вовлечение волосяного фолликула в воспалительный процесс при витилиго (Goldstein N. B. et al., 2015; Ezzedine K. et al., 2015). 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. Также волосяной фолликул именно в стадии анагена является основным источником репигментации кожи при витилиго (Barbulescu C. C. et al., 2020; Wu W. et al., 2022). Поэтому можно предположить, что у пациентов с витилиго может нарушаться цикл роста волоса, что имеет клинически значимое отражение.

Витилиго часто сопровождается развитием галоневусов, вовлекая меланоцитарные доброкачественные новообразования в системный патологический процесс, что подтверждается формированием гало-области в трети врожденных средних и гигантских меланоцитарных невусов (van Geel N. et al., 2015; Shah A. J. et al., 2022). Основным неинвазивным 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. 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, 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 (Прошутинская Д. В. и др., 2010; Akay B. N., 2010; Patrizi A. et al., 2013; Birlea S. A. et al., 2017; Kumar Jha A. et al., 2018; Давлетшина А. Ю., Ломоносов К. М., 2020; LeWitt T. M., Kundu R. V., 2021; Thakur V. et al., 2021). Ранее в исследованиях проводили мексаметрию лишь в 7 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 (Давлетшина А. Ю., Ломоносов К. М., 2020; Но В. К., Robinson J. K., 2015; Visscher M. O., 2017; Xiong X. X. et al., 2017; Kumar Jha A. et al., 2018). До сих пор продолжают поиски простых, удобных в использовании и объективных методов диагностики для распределения пигмента в очагах витилиго с целью стандартизации методики и контроля течения заболевания (Rodrigues M. et al., 2017; Visscher M. O., 2017). 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 волос, 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 оценки 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 исследования.** Основой методологии диссертационной работы явились данные отечественных и иностранных научных исследований по патогенезу, клинической картине витилиго и связи заболевания с сопутствующей патологией, методам обследования пациентов с помощью современных неинвазивных процедур для оценки определения пигмента в коже и ее придатках, 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. Обработку полученных результатов исследования осуществляли 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 результатов.** 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 на: 12-м Весеннем симпозиуме Европейской ассоциации дерматологов и венерологов (EADV) (Валенсия, Испания, 2015); конкурсе молодых ученых в рамках 8-го 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 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 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 Новосибирского государственного университета (Новосибирск, 2021).

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты исследования внедрены в работу 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 Новосибирского государственного университета и кафедры дерматовенерологии и косметологии Иркутского государственного медицинского университета.

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, 4 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.** Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено на кафедре фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета, 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 включен 161 пациент, из них 52 пациента с витилиго (36 женщин и 16 мужчин, средний возраст – 35,5 года  $\pm$  19,1 года); 109 пациентов группы контроля (101 женщина и 8 мужчин, от 15 до 64 лет, средний возраст – 32,1 года  $\pm$  9,7 года). 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.

В проекте исследования предполагалось три этапа.

На первом этапе 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. При клиническом осмотре и сборе анамнеза определяли форму, тип, активность, локализацию витилиго, наличие репигментации и ее причины, выраженность, тип и исход. Форму витилиго определяли по классификации, предложенной Vitiligo Global Issues Consensus Conference в 2012 г. Для оценки активности витилиго применяли шкалу VIDA (Vitiligo disease activity), предложенную D. Njoo и соавт. (1999). Репигментацию оценивали по классификации S. K. Hann и соавт. (2002).

Уровень меланина в коже измеряли методом мексаметрии на приборе «Soft plus» («Callegari S.p.A», Италия). 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 ( $\lambda = 870 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$ ) спектра, 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. 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 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). Было выполнено 364 измерения в очагах витилиго и 556 измерений на окружающей здоровой коже.

Фототип кожи определяли 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.). Фототип 1-й соответствовал значениям меланина 0–15 у. е., фототипы 2-й и 3-й – 0–20 у. е., фототип 4-й – 20–39 у. е., фототип 5-й – 30–69 у. е., фототип 6-й – 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 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 втором этапе исследования для определения особенностей роста волос было проведено обследование 90 женщин в возрасте от 15 до 64 лет. Все пациенты разделены на 4 группы: 18 – с витилиго (средний возраст – 33,4 года  $\pm$  13,1 года), 21 – с АИТ (средний возраст – 34,5 года  $\pm$  8,9 года), 40 – без витилиго и АИТ (средний возраст – 33,3 года  $\pm$  10,3 года), которые обратились с жалобами на выпадение волос; 11 пациенток контрольной группы без жалоб на выпадение волос (средний возраст – 24,8 года  $\pm$  7,7 года).

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» 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. За норму принимали значения густоты волос во всех локализациях более 100 волос/см<sup>2</sup> и толщину волоса более 50 мкм соответственно.

Поредением и истончением волос считали значения менее 100 волос/см<sup>2</sup> и менее 50 мкм соответственно.

К трихоскопическим критериям андрогенетической алопеции (АГА) у женщин в соответствии с *Harties M. et al. (2016)* относили: 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 см<sup>2</sup>; 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: отсутствие значительных различий толщины и густоты волос в трихоскопической картине затылочной и теменной областей; увеличение доли единичных волос на фолликулярную единицу в теменной и затылочной областях; 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.

На третьем этапе исследования для определения дерматоскопических вариантов распределения меланина в меланоцитарных невусах было проведено клиническое и дерматоскопическое обследование меланоцитарных образований диаметром больше 4 мм у 37 пациентов с витилиго и 37 пациентов без витилиго в возрасте от 18 до 59 лет. Дерматоскопию образований проводили дерматоскопом «HEINE MINI 3000» («Heine», Германия) при увеличении  $\times 10$  с иммерсией 70 % этиловым спиртом, дерматоскопическую оценку невусов осуществляли по паттерн-анализу *Rehemberger*, проанализировав пигментную сеть, глобулярный паттерн, депигментацию и края пигментных образований.

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 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 ( $M \pm SD$ ), частота случаев в процентах, медиана и интерквартильный размах –  $Me [25\%; 75\%]$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Распределение меланина в коже у пациентов с витилиго по данным мексаметрии.** В проведенном исследовании среди 52 пациентов у 94,2 % выявлены 2-й и 3-й фототипы кожи, 94,2 % пациентов имели несегментарное витилиго, 84,2% –

прогрессирование заболевания, при этом 73,1 % больных отмечали появление новых очагов в течение последнего года до обращения. Более 50 % пациентов имели очаги витилиго на кистях, веках, подмышечных областях, тыльной поверхности стоп. Несмотря на высокую активность процесса, лейкотрихия развивалась только у 17,3 % пациентов. В случае развития репигментации очагов, у 35,3 % пациентов наблюдалась перифолликулярная репигментация, показывающая высокий потенциал к синтезу пигмента меланоцитов волосяных фолликулов.

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 голенях (максимальный уровень меланина – 11 у. е.) – у 50,0 % пациентов. Также было установлено, что на щеках меланин полностью отсутствовал (равен 1 у. е.) у всех пациентов.

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

Уровни меланина в очагах витилиго и на неизменной 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 ( $p = 0,18$ ).

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 окружающей здоровой коже в подмышечных областях, на спине и в паховых складках значительно отличались ( $p < 0,001$ ). Также были обнаружены отличия в количестве меланина на здоровой коже в области груди –  $(6,7 \pm 8,2)$  у. е. и в очагах витилиго –  $(1,5 \pm 2,2)$  у. е. ( $p = 0,003$ ).

Различий в количестве меланина в области ягодиц в очагах витилиго ( $2,7 \text{ у.е.} \pm 2,8 \text{ у.е.}$ ) и на окружающей здоровой коже ( $7,4 \text{ у.е.} \pm 7,6 \text{ у.е.}$ ) не обнаружено ( $p = 0,08$ ).

На верхних конечностях уровни меланина различались на здоровой коже и в очагах витилиго ( $p < 0,001$ ): на плечах – ( $16,4 \pm 11,6$ ) у. е. и ( $2,0 \pm 1,7$ ) у. е. соответственно, на локтях – ( $18,9 \pm 11,6$ ) у. е. и ( $2,1 \pm 2,2$ ) у. е., на предплечьях – ( $19,4 \pm 10,9$ ) у. е. и ( $3,0 \pm 5,1$ ) у. е., на тыле кистей – ( $17,8 \pm 11,6$ ) у. е. и ( $1,5 \pm 1,3$ ) 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 – ( $17,2 \pm 11,9$ ) у. е. и ( $4,6 \pm 3,5$ ) у. е. соответственно, на коленях – ( $21,2 \pm 10,8$ ) у. е. на видимо здоровой коже и ( $5,7 \pm 5,4$ ) у. е. в очагах витилиго, на голенях – ( $17,5 \pm 10,5$ ) у. е. и ( $3,5 \pm 3,2$ ) у. е. соответственно, на тыле стоп ( $23,3 \pm 9,5$ ) у. е. и ( $3,7 \pm 4,5$ ) у. е. соответственно.

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

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.

Например, у пациентки Г., 36 лет, с несегментарным, генерализованным витилиго, активностью процесса по шкале VIDA +2, на фоне комбинированной терапии метилпреднизолоном и наружного лечения на очаги депигментации в виде крема клобетазол пропионат 0,05 %, далее мази такролимус 0,1 % в течение 3 месяцев, после курса терапии наблюдались стабилизация процесса и увеличение уровней меланина в коже во всех очагах витилиго по данным мексаметрии: в области век – с 1 у. е. до 3 у. е., предплечий – с 1 у. е. до 2 у. е., тыльной поверхности кистей –

с 1 у. е. до 8 у. е., спины – с 1 у. е. до 5 у. е., что не определялось при визуальном осмотре. Несмотря на то, что терапия витилиго была недостаточно эффективна клинически, по данным мексаметрии в очагах наблюдали значительное увеличение уровня меланина в 2–8 раз, в зависимости от локализации пятен, что позволило рекомендовать продолжение терапии.

**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.

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 ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ). 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.

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. 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.

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.

**Характеристика меланинсодержащих придатков кожи у пациентов с витилиго по данным трихоскопии.** Среди 90 обследованных трихоскопическим методом пациенток у 18 женщин с витилиго и жалобами на выпадение волос обнаружены объективные признаки нарушений роста волос: 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.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см<sup>2</sup> 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. 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/см<sup>2</sup>; толщина волос 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.

У пациенток с витилиго и ТА наиболее часто встречали поредение волос в височной области – у 6 (66,7 %) пациенток. 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/см<sup>2</sup>; толщина волос была 56 [52; 66], 50 [49; 59] и 54 [52; 61] мкм соответственно.

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<sup>2</sup> 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. 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<sup>2</sup>; толщина волос 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. При ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 180 [170; 204], 118 [64; 149] и 185 [149; 201] волос/см<sup>2</sup>; толщина волос 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 с жалобами на выпадение волос без витилиго и АИТ у 12 (30 %) выявлена АГА, у 28 (70 %) – ТА.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см<sup>2</sup> 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. При АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 127 [116; 149], 106 [88; 142] и 175 [158; 180] волос/см<sup>2</sup>; толщина волос 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. При ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 168 [158; 194], 124 [108; 149] и 165 [127; 180] волос/см<sup>2</sup>; толщина волос 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 без признаков выпадения волос во всех локализациях (теменная, височная, затылочная) густота волос была в норме, истончение волос в единичных случаях. В этой группе густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 180 [170; 232], 165 [150; 180] и 186 [165; 210] волос/см<sup>2</sup>; толщина волос была 58 [50; 70], 64 [54; 68] и 63 [53; 70] мкм соответственно.

У пациенток всех групп клинические проявления АГА соответствовали 1-й 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.

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 ( $p < 0,05$ ).

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 важно учитывать для своевременной диагностики данных состояний и начала терапии.

**Клиническая и дерматоскопическая характеристики меланоцитарных невусов у больных с витилиго.** В проведенном исследовании среди 95 невусов диаметром более 4 мм у 37 пациентов с витилиго врожденные невусы выявлены у 2 (5,4 %) пациентов, у остальных обнаружены приобретенные невусы. Врожденные невусы были представлены средними меланоцитарными невусами (диаметр 6 и 15 см) с бородавчатой поверхностью и гипертрихозом. Врожденные невусы располагались на депигментированных участках, несмотря на это они имели темно-коричневую окраску, что говорит о сохранении способности невусных клеток синтезировать пигмент.

Приобретенные меланоцитарные 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. Множественные меланоцитарные невусы наблюдали у 2 пациентов мужского пола.

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.

У 7 (18,9 %) больных с витилиго выявлено 11 галоневусов, представленные папулами полушаровидной формы светло-коричневого или телесного цвета и 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.

Среди пациентов контрольной группы без витилиго, у которых выявлено 60 приобретенных меланоцитарных невусов диаметром 4 мм и более, образования чаще располагались на коже спины – 19 (31,7 %), единичные невусы были на коже голени, стопы, предплечья, ягодицы. У пациентов контрольной группы не выявлено ни одного галоневуса.

Наиболее частым дерматоскопическим признаком невусов у пациентов с витилиго являлись бесструктурные зоны, представляющие собой участки гипопигментации, без четких границ, которые занимали больше 10 % образования – в 70 (73,7 %) случаях. Бесструктурные области имели меньшую, чем другие, степень интенсивности окрашивания, перемежались или сочетались с пигментированными областями в 45 (47,4 %) случаях. Пигментная сеть в этих невусах была фрагментирована и представлена асимметрично расположенными пигментными линиями, которые в некоторых случаях похожи на радиальную лучистость. Глобулы выявлены в 48 (50,5 %) невусах у пациентов с витилиго, типичная пигментная сеть обнаружена в 30 (31,6 %) невусах, псевдосеть – в 4 (4,2 %) случаях. Сосудистый паттерн, представленный кровеносными сосудами в виде запятых, наблюдали в 29 (31 %) невусах у пациентов с витилиго.

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, некоторые из них похожи на пигментные кольца.

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

При оценке дерматоскопических признаков у пациентов контрольной группы пигментная сеть определена в 59 (98,3 %) невусах; типичная пигментная сеть – в 37 (61,6 %) образованиях, атипичная или нерегулярная пигментная сеть – в 22 (36,6 %) невусах; бесструктурные зоны выявлены в 30 (50 %) образованиях, глобулы – 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 – 25 (41,7 %) образований.

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 специфичного дерматоскопического паттерна, отражающего изменение синтеза меланина невусными клетками – «пигментное кольцо».

Таким образом, оценка распределения меланина в коже, пигментсодержащих придатках кожи, в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях у пациентов с витилиго с помощью простых неинвазивных методов (мексаметрии, трихоскопии и дерматоскопии) позволяет объективно выявить вовлечение всех

меланинсодержащих структур в общий патологический процесс, а также приводит к возможности оценить распределение меланина у пациентов с витилиго в динамике, что необходимо учитывать при ведении больных в дерматологической практике.

### **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 персонализированной 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/см<sup>2</sup>).

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Особенности распределения меланина в коже при витилиго / **Н. В. Пикельгаупт**, Н. Г. Ильина, Ю. М. Криницына [и др.] // **Вестник НГУ. Серия: биология и клиническая медицина**. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 71–76.

2. Клинико-дерматоскопическая характеристика меланоцитарных невусов у больных с витилиго / Н. Г. Ильина, **Н. В. Пикельгаупт**, Ю. М. Криницына, И. Г. Сергеева, // **Вестник НГУ. Серия: биология и клиническая медицина**. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 64–70.

3. Assessment of the Degree of Skin Hypopigmentation in Patients with Vitiligo by using Mexametry / **N. V. Deeva**, Yu. M. Krinitsyna, S. V. Mustafina [et al.] // **The Open Dermatology Journal**. – 2017. – V. 11. – P. 53–58.

4. **Деева, Н. В.** Особенности телогенового выпадения волос у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом / **Н. В. Деева**, Ю. М. Криницына, И. Г. Сергеева // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 158–162.

5. **Деева, Н. В.** Взаимосвязь уровня меланина по данным мексаметрии с длительностью и активностью витилиго / **Н. В. Деева**, И. Г. Сергеева // **Южно-Уральский медицинский журнал**. – 2020. – № 1. – С. 32–39.

6. **Деева, Н. В.** Распределение меланина в коже у пациентов с витилиго / **Н. В. Деева**, И. Г. Сергеева // **Южно-Уральский медицинский журнал**. – 2020. – № 1. – С. 90–101.

7. **Деева, Н. В.** Характеристика меланинсодержащих придатков кожи у женщин с витилиго / **Н. В. Деева**, И. Г. Сергеева // // **Южно-Уральский медицинский журнал**. – 2021. – № 1. – С. 32–41.

8. Clinical and Dermoscopic Features of Nevi in Patients with Vitiligo / **N. V. Deeva**, N. G. Ilina, Yu. M. Krinitsyna [et al.] // **Medical Case Reports**. – 2016. – V. 2, N 2 : 25. – P. 1–5.

9. Характер распределения меланина в очагах витилиго / **Н. В. Пикельгаупт**, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, И. Г. Сергеева // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 80–81.

10. Оценка состояния волос у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом / **Н. В. Пикельгаупт**, Н. Г. Ильина, С. В. Мустафина [и др.] // **Рахмановские чтения**.

Дерматология в России : тезисы 32-й научно-практической конференции. – Москва, 2015. – С. 50.

11. Iina, N. G. New dermoscopy features of melanocytic nevi in patients with vitiligo / N. G. Iina, **N. V. Pikelgaupt**, I. G. Sergeeva // Abstracts from the 4th world congress of the international dermoscopy society, April 16–18, 2015, Vienna, Austria // *Dermatology Practical & Conceptual*. – 2015. – V. 5 (2). – P. 145. doi: 10.5826/dpc.0502a28.

12. The distribution of the melanin in different vitiligo skin plaques / **N. V. Pikelgaupt**, N. G. Iina, O. D. Rimar [et al.] // 12th EADV Spring Symposium. – Valencia, 2015. – Abstract ID: VAL15-0073.

13. Melanin distribution in vitiligo patches by meksametry / N. G. Iina, **N. V. Pikelgaupt**, J. M. Krinitsyna, I. G. Sergeeva // 24th EADV Congress. – Copenhagen, 2015. – Abstract ID: COP15-0756.

14. Мексаметрия как метод оценки уровня меланина на лице и шее у больных с витилиго / **Н. В. Пикельгаупт**, Н. Г. Ильина, С. В. Мустафина [и др.] // 8-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов – IFDC2015 : сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 106.

15. Дерматоскопические особенности меланоцитарных невусов у больных / Н. Г. Ильина, **Н. В. Пикельгаупт**, Е. К. Воронцова, И. Г. Сергеева // 8-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов – IFDC2015 : сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 691.

16. **Пикельгаупт, Н. В.** Особенности распределения сохраненного меланина в очагах витилиго / **Н. В. Пикельгаупт** // Материалы 53-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2015. – Новосибирск, 2015. – С. 69.

17. Современные аспекты клиники витилиго и особенности сочетанной патологии / **Н. В. Пикельгаупт**, Н. Г. Ильина, С. В. Мустафина [и др.] // Астана медициналык журналы. – 2015. – Спецвыпуск. – С. 181.

18. **Деева, Н. В.** Особенности патологии волос у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом / **Н. В. Деева** // 9-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов. – Москва, 2016. – С. 66.

19. **Деева, Н. В.** Особенности распределения волос у пациентов с телогеновой алопецией / **Н. В. Деева**, Ю. М. Криницына, И. Г. Сергеева // 10-е Санкт-Петербургские дерматологические чтения : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 24.

20. Аппаратная диагностика волос у пациентов с телогеновой алопецией / **Н. В. Деева**, Ю. М. Криницына, А. И. Якубович, И. Г. Сергеева // Актуальные проблемы эстетической медицины и дерматологии : сборник тезисов 1-го Международного конгресса. – 2016. – С. 71–72.

21. **Деева, Н. В.** Особенности телогеновой алопеции при аутоиммунном

тиреоидите / **Н. В. Деева**, И. Г. Сергеева // 10-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов. – Москва, 2017. – С. 142.

22. **Deeva, N. V.** Clinical and trichoscopy features of telogen effluvium in patients with autoimmune thyroiditis / **N. V. Deeva**, Yu. M. Krinitsyna, I. G. Sergeeva // 26th EADV Congress. – Geneva, 2017. – Abstract ID: 1855.

23. **Deeva, N. V.** Association between the melanin levels in patches and healthy skin in patients with vitiligo / **N. V. Deeva**, Yu. M. Krinitsyna, I. G. Sergeeva // 26th EADV Congress. – Geneva, 2017. – Abstract ID: 1857.

24. Трихоскопическая картина телогенового выпадения волос у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / **Н. В. Деева**, Ю. М. Криницына, А. И. Якубович, И. Г. Сергеева // Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины : тезисы Международной научно-практической конференции // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2018. – № 3 (39). – С. 157.

25. **Deeva, N. V.** Hair density and thickness in a telogen effluvium in women with autoimmune thyroiditis and without it / **N. V. Deeva**, Yu. M. Krinitsyna, I. G. Sergeeva // 24th World Congress of Dermatology. – Milan, 2019. – Abstract ID: 3659.

26. **Deeva, N. V.** Mexametry features of vitiligo patches and healthy skin in patients with vitiligo / **N. V. Deeva**, Yu. M. Krinitsyna, I. G. Sergeeva // 24th World Congress of Dermatology. – Milan, 2019. – Abstract ID: 3658.

27. **Деева, Н. В.** Дерматоскопическая картина меланоцитарных невусов у пациентов с витилиго / **Н. В. Деева**, А. И. Якубович, И. Г. Сергеева // Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины : тезисы Международной научно-практической конференции // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2020. – № 3. – С. 28–29.

28. **Деева, Н. В.** Взаимосвязь уровня меланина по данным мексаметрии с прогрессированием витилиго / **Н. В. Деева** // 14-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2021 : сб. тезисов. – Москва, 2021. – С. 26.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГА	– андрогенетическая алопеция
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
волос/см <sup>2</sup>	– количество волос на 1 сантиметр квадратный
ТА	– телогеновая алопеция (телогеновое выпадение волос)
мкм	– микрометр
М ± SD	– среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение
Me	– медиана
VIDA	– vitiligo disease activity (индекс активности витилиго)