Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КАРПЕНКО КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.5-003.829.85-003.93-08-035-085.831-092

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ФОТОТЕРАПІЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

14.01.20 – Шкірні та венеричні хвороби

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

К.С. Карпенко
(*підпис, ініціали та прізвище здобувача*)

Науковий керівник: Цепколенко Володимир Олександрович, доктор медичних наук, доцент

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Карпенко К.С. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.01.20 – Шкірні та венеричні хвороби). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2024.

У даній дисертаційній роботі розглянуто актуальність дослідження вітиліго, з акцентом на його поширеність серед населення світу (до 2,8%). Вітиліго класифікується як набуте захворювання з групи дисхромій, яке має хронічний перебіг. Це захворювання зустрічається у людей усіх рас і статей, може розвиватися в будь-якому віці, проте найчастіше діагностується у віці від 8 до 25 років. Незважаючи на те, що вітиліго не є загрозою для життя, воно суттєво впливає на якість життя пацієнтів, їхній психоемоційний стан, тривожність, і може призводити до соціальної дезадаптації.

До теперішнього часу дискутуються фактори, що призводять до різкого зниження синтезу меланіну та гибелі меланоцитів, що лежить в основі розвитку вітиліго. Многофакторність механізмів патогенезу вітиліго пояснює складність терапії дерматозу. Методи фототерапії, що широко застосовуються, не завжди приводять до очікуваного результату, а необхідність тривалого лікування із великою кількістю процедур нерідко приводить до побічних ефектів та/або ускладнень (розвиток стійкої еритеми, гіперпігментації в крайовій зоні, передчасне старіння, особливо при локалізації на обличчі). Клітинні технології в останні десятиліття широко застосовуються в клінічній медицині при лікуванні вітиліго і відображені у ряді досліджень. В Україні цей метод лікування вітиліго висвітлений ще недостатньо.

Мета полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на вітиліго шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з використанням

вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм та терапії клітинних (регенеративних) технологій з урахуванням результатів загально-клінічних, біофізичних, морфологічних та імуногістохімічних досліджень.

Наукова новизна цього дисертаційного дослідження полягає у науковому обґрунтуванні комплексного підходу до лікування вітиліго із застосуванням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії, аутомезоконцентрату та вузькосмугової UVB-терапії, що цілеспрямовано відновлюють функцію кератиноцитів, компенсуючи при цьому втрату меланоцитів. У дослідженні вперше виявлено особливості біофізичних порушень у шкірі, ураженій вітиліго, що включають зменшення гідратації та зміни у шкірному кровообігу. Розширені та поглиблені знання щодо розвитку вітиліго в залежності від статі, віку та супутньої патології. Також вперше вивчені показники гістоморфологічного та гістохімічного стану шкіри хворих на вітиліго в динаміці лікування розробленим методом у порівнянні з традиційним лікуванням. Практична цінність виконаної роботи полягає у розробці комплексного ефективного високотехнологічного поетапного методу лікування вітиліго із застосуванням клітинних технологій та вузькосмугової UVB-терапії, а також у визначенні комплексу дерматологічних індексів (VASI, VIDA, DLQI) для оцінки ступеня виразності процесу та подальшої ефективності лікування хворих на вітиліго.

Робота ґрунтується на результатах діагностики, лікування та моніторингу на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика в період з 2019 по 2023 рр. 107 хворих на вітиліго віком від 19 до 65 років, в тому числі 45 чоловіків та 62 жінок, яким була встановлена форма, тип та стадія вітиліго, фототип за Фітцпатриком, тривалість хвороби, причини дебюту та рецидивів вітиліго. Для визначення ступеню важкості, розповсюдженості, стадії вітиліго, ефективності проведеної терапії и оцінки впливу вітиліго на якість життя хворих використовували наступні дерматологічні індекси: VASI, VIDA, DLQI. Всім хворим проводили обстеження загального розгорнутого аналізу крові, біохімічного аналізу крови, функції щитоподібної залози, комплексне імунологічне дослідження,

морфологічні, імуногістохімічні та морфометричні дослідження вогнищ вітиліго, ультразвукове дослідження шкіри із вітиліго, а також оцінювали вологість, доплерографію, дерматоскопію шкіри із вітиліго. Дослідження проводились до начала лікування та через 16 тижнів після начала лікування відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації – «Етичні засади медичних досліджень за участі людей» та «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО).

Порівняльний гендерний клініко-епідеміологічний аналіз особливостей вітиліго у досліджуваної групи пацієнтів дозволив виявити, що в наших спостереженнях переважали особи активного репродуктивного віку (19-39 років) – 63 (58,9%) хворих. При цьому пусковим фактором вітиліго найчастіше є стрес – у 48 (44,9%), частіше у чоловіків, ніж у жінок – 23 (51,1%) і 25 (40,3%) хворих відповідно; пошкодження шкіри – у 26 (24,3%) хворих, також частіше у чоловіків – 13 (28,9%) і 13 (21,0%) хворих відповідно. Виявлена гендерна різниця впливу стресу та пошкоджень шкіри на розвиток вітиліго статистично не підтверджена. Гормональні порушення передували дебюту вітиліго у 17 (15,9%) хворих, достовірно частіше у жінок, ніж у чоловіків – 15 (24,2%) і 2 (4,4%) хворих відповідно ($p=0,007$). Аналіз клінічних особливостей показав, що генералізована форма вітиліго була у 78 (72,9%) хворих, локальна – у 29 (27,1%) хворих. Серед генералізованих форм вітиліго переважав акрофаціальний тип генералізованої форми вітиліго – у 31 (39,7%) хворих, серед локальних – вогнищевий тип локальної форми вітиліго –у 18 (62,1%) хворих.

Вивчення біофізичних параметрів шкіри виявило зниження гідратації у 62 (57,9%) хворих, у всіх досліджуваних пацієнтів гідратація становила 36,0 [29,0;48,0] у.о.. Змінений кровотік за результатами доплерогафії виявили у 20 (19%) хворих, об’ємна швидкість кровотоку складала 0,07 [0,06;0,09] мл/см^3/хв. у всіх досліджуваних пацієнтів. Повна втрата пігменту за результатами дерматоскопічного дослідження була у 99 (92,5%) хворих, часткова – у 8 (7,5%) хворих. Виявлені зміни біофізичних параметрів ураженої шкіри у хворих відображають комплексні порушення її функціонування, які

можуть впливати на повноцінність меланогенезу, а оцінка цих змін в динаміці – може бути корисною для оптимізації режиму лікування хворих на вітиліго.

Комплексні клініко-імунологічні зіставлення у всіх хворих на вітиліго виявили різного ступеня вираженості імунологічні порушення: показники NK клітин (CD3-CD56+) були порушені у 22 (21,2%) хворих (їх кількість становила 0,2 [0,1;0,3] х10*9/л у всіх досліджуваних пацієнтів); вміст цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) був порушений у 26 (24,3%) хворих (5,0 [3,0; 7,0] %); Т лімфоцитів (CD3+CD19-) - у 15 (14%) хворих (1,8 [1,1; 2,1] х10*9/л); В лімфоцитів (CD3-CD19+) - у 28 (26,2%) хворих (0,2 [0,1; 0,4] х10*9/л); ЦІК дрібні були підвищені у 31 (29%) хворих (54,0 [19,0; 169,0] опт.од.). Виявлені зміни імунологічних показників носили різновекторний характер, їх роль має бути прояснена у подальших дослідженнях.

Проведені нами комплексні гістологічні та імуногістохімічні дослідження виявили у хворих на вітиліго, поряд з відсутністю меланоцитів в епідермісі в вогнищах ураження, осередкові, переважно периваскулярні запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати з імуногістохімічними маркерами CD3, CD4 і CD8 Т-лімфоцитов, при цьому CD4 > CD8.

Аналіз проведених комплексних клініко-гістологічних та імуно-гістохімічних досліджень виявив відсутність або недостатню кількість меланоцитів в ділянках ураженої шкіри. Виявлені зміни послужили обгрунтуванням використання в лікуванні хворих на вітиліго методик клітинних технологій, спрямованих на заповнення недостатньої кількості меланоцитів в ураженій шкірі, і відновлення нормального функціонування кератиноцитів.

При аналізі зіставлень супутньої патології виявлено, що у 21 (19,6%) хворих на вітиліго була патологія щитоподібної залози, однаково часто у чоловіків та жінок - у 9 (20%) і 12 (19%) хворих відповідно. Патологія органів черевної порожнини встановлена у кожного 5-го хворого з вітиліго – у 19 (17,8%) хворих, в тому числі у 10 (22,2%) чоловіків і 9 (14,5%) жінок, однак статистична достовірність не отримана.

Обґрунтуванням використання МКС було: надолуження недостатньої кількості меланоцитів у вогнищах ураженої вітиліго шкіри. Спільне культивування кератиноцитів і меланоцитів необхідно для регулювання росту і диференціації меланоцитів, так як кератиноцити виділяють велику кількість цитокінів. Раніше проведеними дослідженнями було показано, що спільне культивування меланоцитів і кератиноцитів забезпечувало не тільки диференціювання меланоцитів, але і збереження ними своїх фізіологічних особливостей.

Обґрунтуванням застосування АМК була доказана його здатність підвищувати процеси регенерації в тканинах за рахунок використання антологічного кріолізату тромбоцитів із заданою кількістю клітин, локальне створення необхідної концентрації факторів росту, зокрема, епідермального фактору роста (EGF), що дозволило створити оптимальні умови для функціонування кератиноцитів та меланоцитів.

Лікування хворих на вітиліго включало традиційне лікування та лікування за розробленою методикою.

В залежності від метода лікування, відповідно до цілей і завдань дослідження методом випадкової виборки хворі були розподілені на дві репрезентативні групи: основна (56 хворих), які отримували лікування за розробленою методикою та група порівняння (51 хворий), які отримували традиційне лікування. Проведений комплексний аналіз груп порівняння за основними показниками не виявив істотних відмінностей, тобто основна і група порівняння були репрезентативні за основними порівнювальними показниками.

Лікування пацієнтів основної групи за розробленою методикою включало: створення індукції пігментації ділянки неураженої шкіри самого пацієнта за допомогою вузькополосної фототерапії із довжиною хвилі 311 нм, потім її забір за допомогою панч-біопсії і передача в біотехнологічну лабораторію для культивування і виготовлення індивідуалізованої меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії – МКС, поки готується МКС – введення АМК

внутрішкірно в депігментовані вогнища шкіри пацієнта 1 раз на тиждень 3-4 рази, через 4 тижні введення готового препарату МКС внутрішкірно із розрахунку 1 млн. клітин на 1 $см^2$ депігментованих вогнищ після аплікаційної анестезії. Починаючи з 2 дня після введення МКС – вузькополосна фототерапія із довжиною хвилі 311 нм через день, на курс – 25-30 процедур.

Лікування пацієнтів групи порівняння проводилось відповідно до загальноприйнятних методик і включало застосування вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм та зовнішньої терапії інгібітором кальционеврину.

Оцінка результатів лікування у обстежуваних хворих дозволила виявити, що кількість хворих основної групи, у яких спостерігалася ремісія та значне покращення через 8 тижнів після початку лікування становила майже половину хворих цієї групи – 26 (46,4%), в той час як аналогічна кількість хворих групи порівняння в цей період становила третину хворих цієї групи – 17 (33,4%) (p=0,236). Покращення та незначне покращення спостерігалось у 35 (32,7%), в тому числі у 17 (30,4%) хворих основної групи і 18 (35,3%) хворих у групі порівняння (p=0,681). Відсутність ефекту спостерігалась у 29 (27,1%) хворих, в тому числі у 13 (23,2%) хворих основної групи і 16 (31,4%) хворих у групі порівняння (p=0,388). Однак статистична достовірність в результатах лікування через 8 тижнів між хворими основної групи та групи порівняння не отримана.

Ще більше це тенденція прослідкується у обстежуваних нами пацієнтів через 16 тижнів після початку лікування. Позитивний ефект (ремісія та значне покращення) зареєстрований достовірно частіше у хворих основної групи ніж у хворих групи порівняння (67,9% проти 47,1%; $p<0,05$). Покращення та незначне покращення спостерігалось у 32 (29,9%), в тому числі у 13 (23,2%) хворих основної групи і 19 (37,2%) хворих групи порівняння, однак статистична достовірність не отримана (p=0,285). Відсутність ефекту через 16 тижнів після початку лікування спостерігалась у 8 (15,7%) хворих групи порівняння і лише у 5 (8,9%) хворих основної групи, однак статистична достовірність також не отримана (p=0,378).

При порівнянні результатів лікування по досліджуваним індексам VASI, VIDA, DLQI також виявлена більш виражена позитивна динаміка у хворих основної групи, комбінована терапія яких включала МКС и АМК. Так, через 16 тижнів після початку терапії медіана індекса VASI у хворих основної групи була достовірно нижче ніж у хворих групи порівняння – 2 [0; 2,5] проти 4 [1; 5] (p=0,048). В той же період індекс якості життя також був достовірно нижчим у хворих в основній групі: медіана індекса DLQI для хворих основної групи склала 1 [0; 4], а для хворих групи порівняння – 3 [1; 5] (p=0,042).

Позитивні клінічні дані та відновлення пігменту в вогнищах вітиліго супроводжувалось відновленням змінених показників гідратації шкіри, більш виражені у хворих основної групи, які лікувались за розробленою методикою. Так, через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник гідратації становив 44,5 [38,75; 48,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння – 40,0 [30,0; 48,5] у.о., різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,009); через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник гідратації становив 48,0 [44,0; 52,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння - 42,0 [32,5; 48,5] у.о. (p<0,001).

Виражені результати лікування серед дерматоскопічних ознак простежені за пігментною дерматоскопічною ознакою. Так, помірне та повне відновлення пігменту через 8 тижнів лікування (2-3 бали) досягнуто у майже половини – 26 (46,4%) хворих основної групи і лише у третини – 17 (33,4 %) хворих в групі порівняння. Ще більш виразно дана тенденція простежена через 16 тижнів лікування. Помірне та повне відновлення пігменту через 16 тижнів лікування досягнуто у майже двох третин – 38 (67,9%) хворих основної групи і лише у половини – 26 (51 %) хворих в групі порівняння. Не було виявлено достовірної статистичної різниці при дослідженні пігментної дерматоскопічної ознаки через 8 (p=0,309) та 16 (p=0,373) тижнів після початку лікування між пацієнтами основної групи та групи порівняння.

Доплерографія судин шкіри дозволили виявити, що через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи об’ємна швидкість кровотоку

становила 0,08 [0,07; 0,09] мл/см^3/хв., а у пацієнтів групи порівняння – 0,06 [0,06; 0,08] мл/см^3/хв, різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,001); через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи об'ємна швидкість кровотоку становила 0,09 [0,07; 0,09] мл/см^3/хв., а у пацієнтів групи порівняння - 0,07 [0,06; 0,08] мл/см^3/хв (p<0,001), що свідчить про потенційну ефективність комплексної терапії з клітинними технологіями в порівнянні з традиційним лікуванням.

Лікування хворих на вітиліго за розробленим методом, із використанням МКС і АМК, поряд з позитивною клінічною динамікою, супроводжувалося відновленням числа меланоцитів, зниженням і/або регресом запального лімфогістіоцитарного інфільтрату в дермі, більш вираженим в основній групі хворих, що підтверджує високу ефективність розробленого методу лікування. Таким чином, порівняльний аналіз виявив суттєві зміни в терапевтичних групах порівняння при зіставленні результатів іммунногістохіміческіх реакцій, що підтверджує перевагу лікування за розробленою методикою з застосуванням МКС і АМК. Так, в основній групі хворих, які лікувалися за розробленою методикою, відзначалася більш виражена тенденція до розсмоктуванню лімфогістіоцитарного інфільтрату.

Найбільш виражена позитивна динаміка виявлена з аналізу імуногістохімічних реакцій, що показав збільшення числа меланоцитів і дендритних клітин з позитивними маркерами S100 (DAKO, поліклональні) і Мелан А (DAKO, клон А103), достовірно вище у пацієнтів, комбінована терапія яких включала використання МКС і АМК: S100 (78,6% проти 52,9%; p=0,008), Мелан А (51,8% проти 31,4%; p=0,032).

Узагальнюючи проведений порівняльний аналіз гістологічних змін до і після лікування і патоморфологічні зміни в терапевтичних групах порівняння, можна зробити висновок, що використання МКС і АМК дозволило істотно розширити можливості і підвищити ефективність терапевтичних стратегій при вітиліго.

Таким чином, аналіз найближчих результатів лікування хворих на вітиліго показав не тільки хорошу переносимість, але і високу ефективність лікування при використанні клітинних технологій як за ступенем репігментації, так і за індексами VASI, DLQI, показниками гідратації та обємної швидкості кровотоку.

Віддалені результати лікування підтвердили ефективність розробленого методу лікування, що включає клітинні технології (МКС і АМК) та вузькосмугову фототерапію із довжиною хвилі 311нм. Так, клінічна ремісія та значне покращення протягом двох років спостереження була у 64 (59,8%) хворих, достовірно частіше у хворих, які отримували лікування за розробленою методикою ніж серед хворих, які отримували традиційну терапію – 39 (69,6%) та 25 (49%) хворих відповідно (p=0,033). Незначне покращення та покращення спостерігалось у 22 (20,6%), в тому числі у 11 (19,6%) хворих основної групи і 11 (21,6%) хворих у групі порівняння (p=0,816). Відсутність ефекту та рецидиви спостерігались у 21 (19,6%) хворих, при цьому у групі порівняння таких пацієнтів було достовірно більше, ніж в основній групі – 15 (29,4%) і 6 (10,7%) хворих відповідно (p=0,027).

При порівнянні результатів лікування по досліджуваним індексам також виявлена більш виражена позитивна динаміка у хворих основної групи. Так, медіана індекса VASI була достовірно нижче в основній групі ніж у групі лікування (2 проти 4, p=0,032) при IQR [0; 2] в основній групі, та [2; 5,5] у групі порівняння. Індекс VIDA показав, що активна репігментація (індекс VIDA – 1 ступінь) досягнута у 85 (79,4%) хворих, при цьому в основній групі таких хворих було достовірно більше - 49 (87,5%) проти 36 (70,6%) в групі порівняння (p=0,034). Медіана індекса DLQI для пацієнтів основної групи склала 0, а для пацієнтів групи порівняння – 5 при однаковому IQR [0; 5] (p=0,037).

Таким чином, віддалені результати лікування підтвердили ефективність розробленого методу терапії, який включає використання клітинних технологій – МКС і АМК та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм.

В роботі наведено теоретично обґрунтоване та нове розв’язання важливої науково-практичної задачі – підвищення ефективності лікування вітиліго із використанням в комбінованій терапії клітинних регенеративних технологій (меланоцитарно-кератіноцитарної суспензії та аутомезоконцентрату) та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм на підставі вивчення клініко-імунологічних, імуно-гістохімічних і біофізичних особливостей вітиліго.

Розроблений оригінальний комбінований метод лікування хворих на вітиліго, що полягає у використанні клітинних технологій – меланоцитарно-кератіноцитарної суспензії (МКС) та аутомезоконцентрата (АМК), та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм**.** Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась відновленням порушених біофізичних параметрів шкіри, шкірного кровотоку за результатами УЗ дослідження шкіри, виразним позитивним впливом на якість життя пацієнта

Ключові слова: вітиліго, хронічний дерматоз, фототерапія, автоімунитет, патоморфологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження, кератиноцити, тривожність, діагностика, лікування, клініка, патогенез.

ANNOTATION

Karpenko K.S. Pathogenetic Justification for Complex Treatment of Patients with Vitiligo Using Phototherapy and Regenerative Technologies. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the subject area 22 – "Health Care" in the specialty 222 – "Medicine". – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, MHU, Kyiv, 2024.

This dissertation examines the relevance of studying vitiligo, emphasizing its prevalence among the world population (up to 2.8%). Vitiligo is classified as an acquired chronic disease from the dyschromias group. This disease occurs in people of all races and genders and can develop at any age, but is most often diagnosed between the ages of 8 and 25. Although vitiligo is not life-threatening, it significantly affects the quality of life of patients and their psycho-emotional state and can lead to social maladaptation.

The factors leading to the sharp decrease in melanin synthesis and the death of melanocytes, which underlie the development of vitiligo, are still debated. The unclear mechanisms of vitiligo pathogenesis explain the therapy's complexity. Phototherapy widely used does not always lead to the expected result, and the need for prolonged treatment with many procedures often leads to side effects and/or complications (development of persistent erythema, hyperpigmentation in the peripheral zone, premature aging, especially face location).

Cellular technologies have been widely used in clinical medicine in vitiligo treatment in recent decades and have been reflected in a number of studies. In Ukraine, this treatment method for vitiligo is not yet sufficiently covered.

The study aim to increase the effectiveness of vitiligo treatment by developing a comprehensive pathogenetic therapy using narrow-band phototherapy 311nm and cell (regenerative) technologies, taking into account the results of general clinical, biophysical, morphological, and immunohistochemical studies.

The scientific novelty of this dissertation research consists in the scientific justification of a complex approach to the vitiligo treatment with the use of melanocyte-keratinocyte suspension, automesoconcentrate and narrow-band UVB therapy, specifically restoring the functions of keratinocytes and compensating for the loss of melanocytes.

For the first time, the study identified specific biophysical abnormalities in vitiligo-affected skin, including decreased hydration and changes in skin circulation. Expanded and deepened knowledge about the development of vitiligo depending on gender, age and concomitant pathology. Also, for the first time, indicators of the histomorphological and histochemical condition of vitiligo skin in the dynamics of treatment with the developed method in comparison with traditional treatment were studied.

The practical value of the performed work consists in the development of a complex and effective high-tech stepwise method of vitiligo treatment using cell technologies and narrow-band UVB therapy, and the determination of a complex of dermatological indices (VASI, VIDA , DLQI) to assess the degree of expressiveness of the process and the subsequent effectiveness of vitiligo patients treatment.

The work is based on the results of diagnostics, treatment, and monitoring at the Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology of Shupyk National Healthcare University of MoH of Ukraine from 2019 to 2023. It includes 107 patients with vitiligo aged 19 to 65 years, including 45 men and 62 women, who were diagnosed with the form, type, and stage of vitiligo, Fitzpatrick skin type, duration of the disease, causes of onset and r relapses of vitiligo. To determine the severity, prevalence, stability of vitiligo, the effectiveness of the conducted therapy, and the impact of vitiligo on patients' quality of life, the following dermatological indices were used: VASI, VIDA, DLQI. All patients underwent a comprehensive examination including complete blood count, biochemical blood analysis, thyroid function test, comprehensive immunological study, morphological, immunohistochemical, and morphometric studies of vitiligo areas, ultrasound examination of vitiligo skin, as well as evaluation of moisture, Dopplerography,

dermoscopy of the skin with vitiligo. The study was conducted before the start of treatment and 16 weeks after the start of treatment in accordance with the principles of bioethics set out in the Helsinki Declaration of the World Medical Association – "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights" (UNESCO).

The comparative gender-based clinical-epidemiological analysis of vitiligo characteristics in the studied group of patients revealed that individuals of active reproductive age (19-39 years) predominated – 63 (58.9%) patients. Stress was most often the triggering factor for vitiligo – in 48 (44.9%) patients, more often in men than in women – 23 (51.1%) and 25 (40.3%) patients, respectively; skin damage – in 26 (24.3%) patients, also more often in men than in women – 13 (28.9%) and 13 (21.0%) patients, respectively. The gender difference in the impact of stress and skin damage on the development of vitiligo is not statistically confirmed. Hormonal disorders preceded the debut of vitiligo in 17 (15.9%) patients, significantly more often in women than in men – 15 (24.2%) and 2 (4.4%) patients, respectively ($p=0.007$). The analysis of clinical features showed that the generalized form of vitiligo was in 78 (72.9%) patients, the localized form – in 29 (27.1%) patients. Among the generalized forms of vitiligo, the acrofacial type of generalized form of vitiligo prevailed – in 31 (39.7%) patients, among the localized forms – the focal type of localized form of vitiligo – in 18 (62.1%) patients.

The study of the biophysical parameters of the skin revealed a decrease in hydration in 62 (57.9%) patients, in all studied patients hydration was 36.0 [29.0; 48.0] units. Changed blood flow according to the results of dopplerography was found in 20 (19%) patients, the volumetric blood flow rate was 0.07 [0.06;0.09] ml/cm^3/min in all studied patients. Complete loss of pigment based on dermoscopy study was found in 99 (92.5%) patients, partial – in 8 (7.5%) patients. The changes in biophysical parameters of the affected skin in patients reflect complex functional disturbances that may affect the integrity of melanogenesis, and assessing these changes dynamically can be useful for optimizing the treatment regimen for patients with vitiligo.

Comprehensive clinical-immunological comparisons in all vitiligo patients revealed immunological disorders of varying severity: NK cell (CD3-CD56+) were disturbed in 22 (21.2%) patients (their number was 0.2 [0.1;0.3] $x10^9$/l in all studied patients); the content of cytotoxic cells (CD3+CD56+) was disturbed in 26 (24.3%) patients (5.0 [3.0; 7.0] %); T lymphocytes (CD3+CD19-) - in 15 (14%) patients (1.8 [1.1; 2.1] $x10^9$/l); B lymphocytes (CD3-CD19+) - in 28 (26.2%) patients (0.2 [0.1; 0.4] $x10^9$/l); CIC small were increased in 31 (29%) patients (54.0 [19.0; 169.0] opt.un.). The detected changes in immunological indicators were diverse, their role needs to be clarified in further studies.

The comprehensive histological and immunohistochemical studies revealed in vitiligo patients, along with the absence of melanocytes in the epidermis in the affected areas, focal, mainly perivascular inflammatory lymphohistiocytic infiltrates with immunohistochemical markers CD3, CD4 and CD8 T-lymphocytes, with CD4 > CD8.

The comparison of comprehensive clinical-histological and immunohistochemical studies revealed the absence or insufficient quantity of melanocytes in the affected areas. The identified changes served as a basis for using cell technology methods in the treatment of vitiligo patients, aimed at replenishing the insufficient quantity of melanocytes in the affected skin and restoring the normal functioning of keratinocytes.

When analyzing comorbid pathology comparisons, it was found that 21 (19.6%) patients with vitiligo had thyroid pathology, equally often in men and women - in 9 (20%) and 12 (19%) patients, respectively. Pathology of abdomen was established in every fifth patient with vitiligo – in 19 (17.8%) patients, including 10 (22.2%) men and 9 (14.5%) women, but statistical significance was not obtained.

The justification for using MKS was to compensate for the insufficient quantity of melanocytes in the areas of skin affected by vitiligo. Co-cultivating keratinocytes and melanocytes is necessary for regulating the growth and differentiation of melanocytes, as keratinocytes secrete many cytokines. Previous studies showed that co-cultivating melanocytes and keratinocytes not only provided differentiation of melanocytes but also their retention of physiological characteristics.

The justification for the application of AMC was its proven ability to enhance tissue regeneration processes using autologous platelet cryolysate with a specified cell quantity, locally creating the necessary concentration of growth factors, particularly, epidermal growth factor (EGF), which allowed creating optimal conditions for the functioning of keratinocytes and melanocytes.

The treatment of patients with vitiligo included traditional dermatological treatment and treatment according to the developed methodology.

Depending on the treatment method, according to the goals and objectives of the study, patients were randomly assigned to two representative groups: the main group (56 patients), who received treatment according to the developed methodology, and the comparison group (51 patients), who received traditional treatment. The comprehensive analysis of comparison groups based on main indicators did not reveal significant differences, i.e., the main and comparison groups were representative according to the main comparative indicators.

The treatment of patients in the main group using the developed methodology included: inducing pigmentation in an unaffected area of the patient's skin using 311 nm UVB, followed by a punch biopsy of an unaffected skin area, and transferring it to a biotechnological laboratory for cultivation and preparation of an individualized keratinocyte-melanocyte product (MKS). While the MKS preparation was being prepared, automesoconcentrate (AMC) was injected intradermally into depigmented skin areas once a week 3-4 times. After 4 weeks, the prepared MKS was injected intradermally at a rate of 1 million cells per 1 cm^2 of depigmented skin areas under local anesthesia. Starting from the 2nd day after MKS injection, UVB 311 nm phototherapy was performed every other day, for a course of 25-30 procedures.

Treatment of patients in the comparison group was conducted according to generally accepted methods and included narrow-band UVB phototherapy and topical therapy with a calcineurin inhibitor.

The evaluation of treatment results in the examined patients revealed that the number of patients in the main group, who showed remission and significant improvement 8 weeks after the start of treatment was almost half of the patients in this

group – 26 (46.4%), while the similar number of patients in the comparison group during this period was a third of the patients in this group – 17 (33.4%) (p=0.236). Improvement and slight improvement were observed in 35 (32.7%), including 17 (30.4%) patients of the main group and 18 (35.3%) patients in the comparison group (p=0.681). The absence of effect was observed in 29 (27.1%) patients, including 13 (23.2%) patients of the main group and 16 (31.4%) patients in the comparison group (p=0.388). However, statistical significance in the treatment results after 8 weeks between patients in the main group and the comparison group was not obtained.

This trend was even more pronounced in the patients we examined 16 weeks after the start of treatment. A positive effect (remission and significant improvement) was registered significantly more often in patients in the main group than in patients in the comparison group (67.9% versus 47.1%; $p<0.05$). Improvement and slight improvement were observed in 32 (29.9%), including 13 (23.2%) patients in the main group and 19 (37.2%) patients in the comparison group, but statistical significance was not obtained (p=0.285). The absence of effect 16 weeks after the start of treatment was observed in 8 (15.7%) patients in the comparison group and only in 5 (8.9%) patients in the main group, but statistical significance was also not obtained (p=0.378).

Comparing the treatment results by the studied indices VASI, VIDA, DLQI also revealed a more pronounced positive dynamics in patients of the main group, whose complex therapy included MKS and AMC. Thus, 16 weeks after the start of therapy, the median VASI index in patients of the main group was significantly lower than in patients of the comparison group – 2 [0; 2,5] versus 4 [1; 5] (p=0.048). At the same time, the quality of life index was also significantly lower in patients in the main group: the median DLQI index for patients in the main group was 1 [0; 4], and for patients in the comparison group – 3 [1; 5] (p=0.042).

Positive clinical data and the restoration of pigment in vitiligo lesions were accompanied by the restoration of altered hydration parameters of the skin, more pronounced in patients in the main group who were treated according to the developed method. Thus, 8 weeks after the start of treatment, the hydration indicator in patients of the main group was 44.5 [38.75; 48.0] units, and in patients of the comparison group

- 40.0 [30.0; 48.5] units, the difference between the groups was statistically significant (p=0.009); 16 weeks after the start of treatment, the hydration indicator in patients of the main group was 48.0 [44.0; 52.0] units, and in patients of the comparison group - 42.0 [32.5; 48.5] units (p<0.001).

The most pronounced treatment results among dermoscopic signs were observed for the pigmentary dermoscopic sign. Thus, moderate and complete pigment restoration 8 weeks after treatment (75% and higher repigmentation) was achieved in almost half – 26 (46.4%) patients in the main group and only in one-third – 17 (33.4%) patients in the comparison group. This trend was even more pronounced 16 weeks after treatment. Moderate and complete pigment restoration 16 weeks after treatment (75% and higher repigmentation) was achieved in almost two-thirds – 38 (67.9%) patients in the main group and only in half – 26 (51%) patients in the comparison group. No statistically significant difference was found when examining the pigment dermatoscopic sign 8 (p=0.309) and 16 (p=0.373) weeks after the start of treatment between patients in the main group and the comparison group.

Doppler of the skin revealed that 8 weeks after the start of treatment, the volumetric blood flow rate in patients of the main group was 0.08 [0.07; 0.09] ml/cm^3/min, and in patients of the comparison group - 0.06 [0.06; 0.08] ml/cm^3/min, the difference between the groups was statistically significant (p=0.001); 16 weeks after the start of treatment, the volumetric blood flow rate in patients of the main group was 0.09 [0.07; 0.09] ml/cm^3/min, and in patients of the comparison group - 0.07 [0.06; 0.08] ml/cm^3/min (p<0.001), indicating the potential effectiveness of complex therapy with cellular technologies compared to traditional treatment.

Treatment of vitiligo patients using the developed method, with MKS and AMC, along with positive clinical dynamics, was accompanied by the restoration of the number of melanocytes, reduction and/or regression of inflammatory lymphohistiocytic infiltrate in the dermis, more pronounced in the main group of patients, confirming the high effectiveness of the developed treatment method. Thus, a comparative analysis revealed significant changes in the therapeutic comparison groups when comparing the results of immunohistochemical reactions, confirming the

advantage of treatment according to the developed method using MKS and AMK. Thus, in the main group of patients treated according to the developed method, there was a more pronounced tendency to resorption of the lymphohistiocytic infiltrate.

The most pronounced positive dynamics were found from the analysis of immunohistochemical reactions, which showed an increase in the number of melanocytes and dendritic cells with positive markers S100 (DAKO, polyclonal) and Melan A (DAKO, clone A103), significantly higher in patients whose complex therapy included the use of MKS and AMK: S100 (78.6% versus 52.9%; p=0.008), Melan A (51.8% versus 31.4%; p=0.032).

Summarizing the conducted comparative analysis of histological changes before and after treatment and the pathomorphological changes in the therapeutic comparison groups, it can be concluded that the use of MKS and AMC significantly expanded the possibilities and increased the effectiveness of therapeutic strategies for vitiligo.

Thus, the analysis of the immediate treatment outcomes for vitiligo patients showed not only good tolerability but also high efficacy of treatment when using cell technologies both in terms of repigmentation degree and paraclinical study results.

Long-term treatment results confirmed the effectiveness of the developed treatment method, which includes UVB phototherapy 311nm, MKS and AMK. Thus, clinical remission and significant improvement over two years of observation were in 64 (59.8%) patients, significantly more often in patients who received treatment according to the developed method than among patients who received traditional therapy – 39 (69.6%) and 25 (49%) patients, respectively (p=0.033). Slight improvement and improvement were observed in 22 (20.6%), including 11 (19.6%) patients of the main group and 11 (21.6%) patients in the comparison group (p=0.816). The absence of effect and relapses were observed in 21 (19.6%) patients, while in the comparison group such patients were significantly more than in the main group – 15 (29.4%) and 6 (10.7%) patients, respectively (p=0.027).

When comparing the treatment results by the studied indices, a more pronounced positive dynamics was also found in patients of the main group. Thus, the median VASI index was significantly lower in the main group than in the treatment group (2 versus

4, p=0.032) with IQR [0; 2] in the main group, and [2; 5,5] in the comparison group. The VIDA index showed that active repigmentation (VIDA index -1 degree) was achieved in 85 (79.4%) patients, while in the main group such patients were significantly more - 49 (87.5%) versus 36 (70.6%) in the comparison group (p=0.034). The median DLQI index for patients in the main group was 0, and for patients in the comparison group – 5 with the same IQR [0; 5] (p=0.037).

Therefore, the long-term treatment results confirmed the effectiveness of the developed therapy method, which includes, along with UVB phototherapy, the use of cell technologies – AMC and MKS.

The work presents a theoretically justified and novel solution to an important scientific-practical problem – improving the effectiveness of vitiligo treatment using complex therapy with UVB 311nm and cell regenerative technologies – melanocytic-keratinocytic suspension and autologous mesoconcentrate based on the study of clinical, immunological, immunohistochemical and biophysical vitiligo features.

An original comprehensive treatment method for vitiligo patients was developed, consisting of using UVB 311nm phototherapy, cell technologies – melanocyte-keratinocyte suspension (MKS) and auto mesoconcentrate (AMC). Positive clinical dynamics were accompanied by restoring disrupted biophysical skin parameters, skin blood flow as indicated by ultrasound skin studies, significantly positively affecting the patient's quality of life.

Keywords: vitiligo, chronic dermatosis, phototherapy, autoimmunity, pathomorphological study, immunohistochemical study, keratinocytes, anxiety, diagnosis, treatment, clinic, pathogenesis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цепколенко ВА, Карпенко ЕС. Репигментация кожи с использованием клеточных технологий. Обзор литературы. Вестник Эстетической Мед. 2014;14(3/4):90-104.
2. Цепколенко В, Карпенко К, Пыхтеев Д. Клеточные технологии в лечении витилиго: обзор методик. Нувель Естетік. 2014;(5):68-73.
3. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС. Власний досвід застосування клітинних технологій у комплексній терапії стабільної форми вітиліго. Укр Журн Дерматол, Венерол, Косметол. 2017;(1):70-5.
4. Tsepkolenko V, Tsepkolenko A, Karpenko K. Up-to-date combined therapy of stable vitiligo. Personal experience. Aesthetic Med. 2017;3(1):35-9.
5. Цепколенко В, Карпенко К. Современный взгляд на этиопатогенез витилиго. Обзор литературы. Дерматовенерол Косметол. 2020;6(1-2):55-9.
6. Цепколенко В, Карпенко К. Методи лікування вітиліго. Огляд літератури. Дерматол Венерол. 2020;(1):57-63.
7. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні й імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго. Art Med. 2020;15(3):160-6. doi: 10.21802/artm.2020.3.15.160.
8. Tsepkolenko V, Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Med. 2023;9(1):e2023004. doi: 10.57662/am.v9i1.14730.
9. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматол Венерол. 2023;99(1):20-4. doi: 10.33743/2308-1066-2023-1-20-24.
10. Tsepkolenko V, Karpenko K. Combined treatment of stable vitiligo using cell technologies. In: Adstract book: 24th World Congress of Dermatology; 2019 June 10-15; Milan. Milan; 2019, 1 p.
11. Karpenko K. Combined treatment of stable vitiligo treatment using autologous cultured melanocytes and keratinocytes suspension. In: Abstract book: 28th

Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); 2019 Oct 9-13; Madrid. Madrid; 2019, 1 p.

12. Карпенко К. Етіологія та патогенез вітиліго, огляд літератури. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лист 20, Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 48-9.
13. Карпенко К. Методи лікування вітиліго, огляд літератури. В: Збірник XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2021 Квіт 12-14, Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Горбачевського; 2021, с.175.
14. Карпенко КС. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго. В: Збірник XXVIII міжнародної науково практичної конференції молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О.Валяшка; 2021 Берез 18-19; Харків. Харків; 2021, с. 342-3.
15. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні та імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник тез XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 319-20.
16. Карпенко К. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль, с. 120-1.
17. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент на винахід No 116071. 12 Трав 2018. Україна. 5 с.
18. Пихтєєв ДМ, Карпенко КС, Цепколенко ГВ, Цепколенко ВО, винахідники. Пихтєєв ДМ, Карпенко КС, Цепколенко ГВ, Цепколенко ВО,

патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на корисну модель № 99068. 2015 Трав 12. Україна. 4 с.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ ……. 25
ВСТУП ……. 27
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО АКТУАЛЬНОСТІ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ОГЛЯДУ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ВІТИЛІГО ….. 35
1.1 Сучасний погляд на етіопатогенез вітиліго …… 35
1.2 Репігментація шкіри із використанням клітинних технологій …….. 40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ …….. 54
2.1 Клінічна характеристика хворих та дизайн дослідження …….. 54
2.2 Загально клінічні методи дослідження …… 60
2.3 Імунологічні методи дослідження ……... 61
2.4 Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження …….. 61
2.5 Біофізичні методи дослідження ……... 62
2.6 Статистичні методи дослідження …… 63
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІТИЛІГО ТА ЛАБОРАТОРНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО…… 65
3.1 Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вітиліго …… 65
3.2 Лабораторні зміни у хворих на вітиліго …….…… 72
РОЗДІЛ 4. БІОФІЗИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНОЇ ШКІРИ У ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО ……. 89
РОЗДІЛ 5. ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ УРАЖЕНОЇ ШКІРИ У ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО …… 97
5.1 Гістологічні та імуногістохімічні особливості ураженої шкіри у хворих на вітиліго до лікування …… 97
5.2 Гістологічні та імуногістохімічні особливості ураженої шкіри у хворих на вітиліго після лікування …… 101
РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО ……. 111

6.1 Найближчі результати лікування ……..…….. 111
6.2 Віддалені результати лікування …….. 129
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ …… 134
ВИСНОВКИ …… 154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ …… 157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……... 158
ДОДАТКИ ……... 182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ	–	аланинамінотрансфераза
АМК	–	аутомезоконцентрат
АСТ	–	аспартатамінотрансфераза
АТПО	–	антитіла до пероксидази щитоподібної залоз
ГГТ	–	γ –глутаматтрансфераза
ЗЛА	–	загальний лейкоцитарний антиген
ІГХ	–	імунногістохімічні методи дослідження
ІК	–	імунні комплекси
МКС	–	меланоцитарно-кератиноцитарна суміш
Т3 вільний	–	трийодтиронін вільний
Т4 вільний	–	тироксин вільний
ТТГ	–	тиреотропний гормон
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ЩФ	–	щелочна фосфатаза
ЭДТА	–	етилендіамінтетраацетат
DCT	–	Dopachrome Tautomerase, допахромтаутомераза
DLQI	–	Dermatology Life Quality Index, дерматологічний індекс якості життя
DMEM	–	Dulbecco's Modified Eagle Medium, модифіковане середовище Dulbecco's Eagle
ECLIA	–	Electrochemiluminescence Immunoassay analyzer, імунохімічний метод із електрохемілюмінесцентною детекцією
HFUS	–	High-frequency ultrasound, високочастотне ультразвукове дослідження
Ig	–	імуноглобулін
IL	–	Інтерлейкін

		IQR - Interquartile Range, Міжквартильний розмах
KIT	–	Tyrosine Kinase Receptor, рецептор тирозинкінази
MCHR1	–	Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1, рецептор меланінконцентруючого гормону 1
MITF	–	Microphthalmia-Associated Transcription Factor M, мікрофтальмія-асоційований транскрипційний фактор М
NMSC	–	Non Melanoma Skin Cancer, немеланомні раки шкіри
PBS	–	Phosphate-Salt Buffer, фосфатно-сольовий буфер
SCF	–	Stem Cell Factor, фактор стовбурових клітин
SOX10	–	sry-related HMG-Box gene 10, sry-пов'язаний ген HMG-Box 10
TNF	–	Tumor Necrosis Factor, фактор некрозу пухлини-α
TYR	–	Tyrosinase, тирозиназа
TYRP1	–	tyrosinase-related protein-1, тирозиназоподібний білок-1
UAL	–	Ultrasound-Assisted Liposuction, ультразвукова ліпосакція
UV	–	ультрафіолет
UVA	–	ультрафіолет А
UVB	–	ультрафіолет В
VASI	–	Vitiligo Area Scoring Index, індекс розповсюдженості вітиліго
VETF	–	Vitiligo European Task Force, Європейська оперативна група з вивчення вітиліго
VIDA	–	Vitiligo Index Disease Activity, індекс активності вітиліго

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Актуальність проблеми вітиліго пояснюється поширеністю дерматозу (до 2,8% населення земної кулі) [48, 61, 77, 100, 124, 160, 195]. Точну поширеність, однак, важко оцінити, так як вона відрізняється в різних географічних регіонах і серед різних етнічних груп. У великому епідеміологічному дослідженні, проведеному на острові Борнхольм, Данія, в 1977 році, поширеність вітиліго склала 0,38%. Більш висока поширеність вітиліго описана в Японії (1,68%), Мексиці (2,6-4%) і Індії (8,8%). Частота вітиліго не залежить від раси, віку і статі. Однак існує статистика, що на лікарські консультації з приводу вітиліго частіше приходять жінки. Можливо, це пов'язано з більшими психосоциальнимі та косметичними проблемами у жінок, хворих на вітиліго [33, 90, 126, 210].

Вітиліго відносять до придбаних захворювань з групи дисхромій, що протікають хронічно, зустрічаються всюди, незалежно від расової та/або статевої належності, виникають в будь-якому віці, але найчастіше – від 8 до 25 років [11, 44, 79, 108]. Хоча вітиліго і не становить загрози життю, але має виражений вплив на якість життя, психо-емоційний стан пацієнта, наявність тривожності та депресії, призводить до соціальної дезадаптації. Все більше літературних джерел вказують на необхідність активної оцінки пацієнтів із вітиліго на наявність ознак тривожності та її корекції, що в кінцевому підсумку може привести до кращої адаптації хворих та покращення загальної якості життя [48, 71, 109, 181]. Також визиває занепокоєння наявність більшого погіршення якості життя та більшого рівеня тривожності саме у пацієнтів молодого віку. Останні дослідження припускають, що неліковані коморбідні тривожно-депресивні розлади можуть негативно вплинути навіть на клінічну відповідь на призначену терапію [109, 181].

Через відсутність пігменту меланіну існує підвищений ризик сонячних опіків і теоретично підвищений ризик раку шкіри в уражених областях, існує також асоціація вітиліго із захворюваннями очей, особливо іритами [102, 122, 125, 203]. До теперішнього часу дискутуються фактори, що призводять

до різкого зниження синтезу меланіну та гибелі меланоцитів, що лежить в основі розвитку вітиліго [29, 132, 208, 213].

Неясність механізмів патогенезу вітиліго пояснює складність терапії дерматозу. Методи фототерапії, що широко застосовуються, не завжди приводять до очікуваного результату, а необхідність тривалого лікування із великою кількістю процедур нерідко приводить до побічних ефектів та/або ускладнень (розвиток стійкої еритеми, гіперпігментації в крайовій зоні, передчасне старіння, особливо при локалізації на обличчі) [54, 66, 166, 196, 218].

В той же час вузькосмугова фототерапія із довжиною хвилі 311 нм широко застосовується в лікуванні псоріазу, парапоріазу, грибовідного мікозу та інших захворювань шкіри завдяки своїй імунорегуляторній дії, характеризується обмеженою глибиною проникнення в шкіру (епідерміс, сосочковий слой дерми), не потребує призначення фотосенсибилизаторів та гарно комбінується з іншими методами лікування [55, 218].

Клітинні технології в останні десятиліття широко застосовуються в клінічній медицині при лікуванні вітиліго і відображені у ряді досліджень [93, 96]. В Україні цей метод лікування вітиліго висвітлен ще недостатньо широко. Використання аутомезоконцентрату тромбоцитів (АМК) - плазми, в якій концентрація тромбоцитів у кілька разів перевищує референтну - застосовується для прискорення регенерації тканин, зменшення утворення рубців, стимуляції ангіогенезу, як місцевий антисептичний засіб [22].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Номер держеєстрації науково-дослідної роботи "Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій" - 0119U103944, термін виконання: 2019-2023 рр. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ІПСШ з урахуванням впливу фонових патологій,

соціальних факторів і чинників довкілля» (номер держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.) та теми «Удосконалення діагностики, лікування, профілактики патології шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом» (номер держреєстрації 0120U104259, строки виконання 2020-2024 рр.). Автор дослідження є співвиконавицею зазначених науково-дослідних робот.

Мета дослідження полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на вітиліго шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з використанням вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм та терапії клітинних (регенеративних) технологій з урахуванням результатів загально-клінічних, біофізичних, морфологічних та імуногістохімічних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Виявити клініко-епідеміологічні та гендерні особливості вітиліго та визначити вплив дерматозу на якість життя хворих.
2. Оцінити загально-клінічні, біохімічні, імунологічні показники у хворих на вітиліго.
3. Дослідити біофізичні зміни шкіри з використанням методів доплерографії, дерматоскопії та вимірювання гідратації шкіри у хворих на вітиліго та визначити їх гендерні особливості.
4. Вивчити імуно-гістохімічні зміни ураженої шкіри у хворих на вітиліго.
5. Розробити комплексний метод лікування хворих на вітиліго із використанням клітинних регенеративних технологій – меланоцитарно-кератіноцитарної суспензії, аутомезоконцентрату та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм, і оцінити найближчу та віддалену ефективність.

Об'єкт дослідження: вітиліго.

Предмет дослідження: біофізичні властивості ураженої вітиліго шкіри, якість життя хворих на вітиліго, імуно-гістохімічні зміни ураженої шкіри, імунологічні порушення у хворих на вітиліго, ефективність терапії.

Методи дослідження. В рамках виконання даного дослідження та відповідно до поставлених задач використані анамнестичні, епідеміологічні,

анкетувальні, загально-клінічні, морфологічні, ультрасонографічні, імунно-гістохімічні, лабораторні, функціональні та математично-статистичні методи.

Анамнестичним методом проведено збір анамнезу та оцінка клінічного стану хворого, визначення форми та стадії вітиліго, фототипу хворого, визначення та лікування супутньої патології.

З використанням *епідеміологічного методу* проведено ретроспективний аналіз перебігу хвороби: тривалість хвороби, причини дебюту і рецидивів вітиліго (стрес, фізичне ушкодження, в том числі сонячні опіки, гормональні порушення, вплив хімічних речовин).

За допомогою метода *анкетування* була проведена оцінка розповсюдженості вітиліго шляхом визначення дерматологічного індексу Vitiligo Area Scoring Index (VASI) лікарем, для оцінки стадії і ступеню стабільності вітиліго та ефективності терапії використовували індекс Vitiligo Index Disease Activity (VIDA) суб'єктивно пацієнтом, для оцінки впливу вітиліго на якість життя хворих застосовували індекс Dermatology Life Quality Index (DLQI) суб'єктивно пацієнтом – до початку лікування, через 8, 16 тижнів, а також через 2 роки після початку лікування.

З використанням *загально-клінічного методу* був проведений загальний розгорнутий аналіз крові із визначенням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ та інших елементів формули крови – до початку лікування, через 16 тижнів після початку лікування. А також досліджений біохімічний аналіз крові з визначенням АСТ, АЛТ, загального, прямого та непрямого білірубіну, ЛФ, ГГТ; досліджена функція щитоподібної залози з визначенням ТТГ, Т4 вільного, Т3 вільного, АТПО; комплексне імунологічне обстеження з визначенням NK, Цитотоксичних клітин, Т-лімфоцитів, В- лімфоцитів, дрібних ЦІК – до початку лікування.

Патоморфологічним методом було проведено всім хворим панч-биопсії ділянок вітиліго панчами діаметром 3,5 мм з наступим гістологічним дослідженням за стандартною методикою із визначенням будови епідермісу та дерми до початку лікування, через 16 тижнів після початку лікування.

Імуногістохімічним дослідженням виконувались в парафінових зрізах з використанням моноклональних та поліклональних антитіл з визначенням CD3, CD4, CD8, S100 та Мелан А – до початку лікування, через 16 тижнів після початку лікування.

За допомогою *ультрасонографічного методу* було проведене ультразвукове дослідження шкіри за допомогою апарата УЗД MyLab One із визначенням товщини епідермісу та дерми; доплерографія судин мікроциркуляторного русла шкіри із визначенням шкірного кровотоку за показником об'ємної швидкості кровотоку (мл/см^3/хвилину)- до початку лікування, через 8 та 16 тижнів після початку лікування.

В межах *біофізичних методів* дослідження визначено вологость шкіри за допомогою діагностичного комплексу Multi Skin Test Center MC1000 за показниками гідратації епідермісу (корнеометрії), цифрова дерматоскопія за допомогою прибору Delta 20 із визначенням судинної та пігментної ознак до початку лікування, через 8 та 16 тижнів після початку лікування.

За допомогою *математично-статистичного методу* був проведений статистичний аналіз даних з використанням мови програмування R R-3.6.3 для Windows, аналіз кількісних даних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уілка, аналіз якісних даних проводився за допомогою точного тесту Фішера, для порівняння двох залежних груп між собою застосовували тест МакНемара, для порівняння трьох залежних груп - Q тест Кокрана, статистично достовірною вважали різницю між даними при рівні значущості $p<0,05$ для всіх тестів.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі дано наукове обґрунтування комплексного підходу до лікування вітиліго із застосуванням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії, аутомезоконцентрату та вузькосмугової UVB-терапії, що цілеспрямовано відновлюють функцію кератиноцитів, компенсуючи при цьому втрату меланоцитів:

- Вперше виявлено особливості біофізичних порушень у шкірі, уражеій вітиліго, що включають зменшення гідратації та зміни у шкірному кровообігу.

- Розширені та поглиблені знання щодо розвитку вітиліго в залежності від статі, віку та супутньої патології.
- Вперше вивчені показники гістоморфологічного та гістохімічного стану шкіри хворих на вітиліго в динаміці лікування розробленим методом у порівнянні з традиційним лікуванням.

Практична цінність виконаної роботи. Практична цінність виконаної роботи полягає у розробці комплексного ефективного високотехнологічного поетапного методу лікування вітиліго із застосуванням клітинних технологій та вузькосмугової UVB-терапії (патент на винахід No 116071; патент України на корисну модель № 99068).

Визначено комплекс дерматологічних індексів (VASI, VIDA, DLQI) для оцінки ступеня виразності процесу та подальшої ефективності лікування хворих на вітиліго.

Результати проведеного дослідження впроваджені у практику, що використовуються в рамках лікувально-діагностичного процесу в навчальній роботі кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика (м. Київ, акт впровадження від 15 січня 2024). Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-дерматовенерологів, лікарів-хірургів, сімейних лікарів, як на рівні навчання в медичних закладах освіти, так і в закладах післядипломної освіти.

Результати досліджень впроваджені в практичну роботу лікарів-дерматовенерологів: ТОВ “Український інститут пластичної хірургії та косметології ” (м. Київ, акт впровадження від від 26 лютого 2024); ТОВ “Інститут пластичної хірургії «Віртус»” (м. Одеса, акт впровадження від 25 січня 2024); ТОВ «Смартсел» (м.Одеса, акт впровадження від 27 лютого 2024); ТОВ «Медичний центр «ВІРТУС» (м. Одеса, акт впровадження від16 січня 2024).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно здійснено аналіз даних

вітчизняної та світової наукової літератури, а також проведено патентно-інформаційний пошук згідно з темою дослідження. Самостійно проведена розробка програми та методології дослідження. Дисертантом при його особистій участі проведені всі клінічні спостереження, лабораторно-інструментальні обстеження пацієнтов відповідної проблематики, проведена інтерпретація клініко-лабораторних даних, узагальнені та проаналізовані отримані результати та проведена комплексна оцінка ефективності застосованих лікувальних методик на підставі чого сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автором проаналізовані отримані результати, представлено їх теоретичне узагальнення та практичне застосування. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації. Особистий внесок дисертант виклав в окремих наукових працях, які опублікував в співавторстві: Цепколенко В.О., Цепколенко Г.В., Пихтєєв Д.М. в провідних вітчизняних та іноземних наукових виданнях. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.); XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.); XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р.); XXVIII міжнародна науково-практична конференція молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка (м. Харків, 18-19 березня 2021 р.); XXVI міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.); XXVIII Конгрес Європейської академії дерматовенерології (м. Мадрид, 09-13 жовтня 2019 р.); 24-тий Всесвітній конгрес дерматології (м. Мілан, 10-15 червня 2019 р.); Medical Aesthetic Synergy Congress (MASC)

(м. Київ, 01 червня 2019 р.); ІІ науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарний підхід в дитячій дерматології» (м. Київ, 01 червня 2021 р.); Форум клітинних технологій в онлайн форматі (м. Одеса, 28 січня 2021 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковані в 18 наукових працях, з них: 4 – статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті – у зарубіжних виданнях (з них 2 статті – у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus), 10 тез-доповідей у матеріалах наукових конференцій та симпозіумів, 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Дисертаційна робота ілюстрована 58 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел складається з 218 найменувань, із них 22 – кирилицею та 196 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО АКТУАЛЬНОСТІ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ОГЛЯДУ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ВІТИЛІГО

1.1 Сучасний погляд на етіопатогенез вітиліго

Вітиліго – це набуте ідіопатичне захворювання, що характеризується наявністю чітко обмежених депігментованих плям в результаті прогресуючої втрати меланоцитів [52].

Відповідно до визначення Vitiligo European Task Force (VETF), несегментарне вітиліго – це придбане хронічне порушення пігментації, що характеризується наявністю різко обмежених депігментованих ділянок шкіри, часто симетричних, які зазвичай збільшуються з часом, що пов'язано з втратою функціонуючих епідермальних меланоцитів та іноді меланоцитів волосяних фолікулів [26, 192, 193].

Це визначення відноситься також і до сегментарного вітиліго, за винятком того, що сегментарне вітиліго має однобічний характер, повністю або частково відповідає дерматому. Як у дітей, так і у дорослих частіше зустрічається несегментарна форма вітиліго, сегментарна форма вітиліго зустрічається в 10-20% випадків вітиліго і характеризується більш раннім віком початку і більш швидким розвитком в порівнянні з несегментарною формою вітиліго [2, 43, 44, 204].

В залежності від площі, симетричності ураження шкіри при вітиліго запропонована наступна класифікація вітиліго [52, 171]:

1. Локальна форма вітиліго, включає наступні типи:

- Вогнищевий – характеризується наявністю однієї або декількох плям в одній анатомічної області, ураження не обмежується одним сегментом.
- Унілатеральний (сегментарний) тип – характеризується наявністю однієї або декількох плям в одній або рідше декількох анатомічних областях, ураження одностороннє, чітко обмежується по середній лінії
- Слизовий тип – характеризується ураженням тільки слизових оболонок.

2. Генералізована форма вітиліго включає наступні типи:

- Вульгарний тип характеризується наявністю численних розсіяних плям.
- Акрофаціальний тип характеризується ураженням дистальних частин кінцівок і обличчя.
- Змішаний тип характеризується комбінацією різних типів вітиліго (сегментарного та генералізованого, або акрофоциального та /або вульгарного).
- Універсальний тип характеризується повною або майже повною депігментацією.

Згідно настанови S1 з діагностики та лікування вітиліго виділяють наступні форми захворювання [51]:

- Сегментарне вітиліго (гостре, хронічне);
- Несегментарне вітиліго (уражено більше чі менше 3% поверхні тіла);
- Змішана форма (присутнє і сегментарне, і несегментарне вітиліго);
- Некласифіковані типи захворювання (вогнищева форма, точкове вітиліго, гіпохромна форма, лейкотрихія).

В залежності від активності процесу виділяють наступні стадії вітиліго [74, 162]:

- Стадія прогресії захворювання – поява нових або збільшення у розмірах наявних плям вітиліго протягом 12 місяців.
- Стабільна стадія – відсутність появи нових або збільшення у розмірах наявних плям вітиліго протягом 12 місяців.
- Стадія репігментації – відновлення пігментації шкіри при вітиліго.

Вітиліго зустрічається приблизно в 0,5-2% популяції, згідно з дослідженням, заснованому на скринінгу більш, ніж 50 робіт у всьому світі [25, 48, 119, 138]. Точну поширеність, однак, важко оцінити, так як вона відрізняється в різних географічних регіонах і серед різних етнічних груп. У великому епідеміологічному дослідженні, проведеному на острові Борнхольм, Данія, в 1977 році, поширеність вітиліго склала 0,38%. Більш висока поширеність вітиліго описана в Японії (1,68%), Мексиці (2,6-4%) і Індії (8,8%).

Частота вітиліго не залежить від раси, віку і статі. Однак існує статистика, що на лікарські консультації з приводу вітиліго частіше приходять жінки. Можливо, це пов'язано з більшими психосоціальнимі та косметичними проблемами у жінок, хворих на вітиліго [33, 126, 210].

Вітиліго – значуща психологічна і соціальна проблема, в деяких культурах люди, які страждають вітиліго, можуть бути піддані остракізму (вигнанню, неприйняттю, презирству з боку суспільства). Це може привести до серйозного порушення якості життя пацієнта, тривожності та депресії, особливо якщо задіяні помітні області тіла (обличчя, руки) [70, 161, 177, 198, 199]. Не викликає сумніву необхідність активного скрінінга хворих із вітиліго на наявність ознак тривожності, корекція яких може привести до кращої адаптації хворих та покращення загальної якості життя. Потребує особливої уваги наявність більшого рівня тривожності у пацієнтів молодого віку. Останні дослідження припускають, що нелікувані коморбідні тривожно-депресивні розлади можуть негативно вплинути на клінічну відповідь на призначену терапію [109, 181].

Через відсутність пігменту меланіну існує підвищений ризик сонячних опіків і теоретично підвищений ризик раку шкіри в уражених областях, існує також асоціація вітиліго із захворюваннями очей, особливо іритами [102, 122, 125, 203].

Вітиліго – це багатофакторне захворювання, пов’язане як з генетичними, так і з негенетичними факторами [43, 95, 132, 188].

Дослідження близнюків і сімейного анамнезу вказують на важливість генетичних факторів у розвитку вітиліго, що представляє собою складне гетерогенне генетичне захворювання [155, 175]. Дослідження, проведене в США і Великобританії, засвідчило, що у 7% родичів першого ступеня хворих вітиліго пробандов було вітиліго [52]. Проте, рівень конкордантности 23% у монозиготних близнюків підтверджує додаткову роль факторів навколишнього середовища. Аналіз геномного зв'язку проводився в багатьох групах пацієнтів з несегментарним вітиліго, був ідентифікований ряд генів. Більшість з цих генів пов'язані з іншими аутоімунними порушеннями і відіграють ключову роль

в імунних механізмах розвитку системних аутоімунних захворювань [170, 179, 187].

При імуногістохімічному дослідженні шкіри хворих на вітиліго з антитілами до меланоцитарних маркерів меланоцити не визначалися [116]. Також не виявляли в шкірі хворих на вітиліго рецептор KIT – білок, що експресується на початку диференціації меланоцитів, що вказує на відсутність попередників меланоцитів. Був зроблений висновок, що меланоцити відсутні або присутні в дуже невеликій кількості в вогнищах вітиліго. Також в шкірі хворих на вітиліго відзначалась вакуолізація цитоплазми кератиноцитів. Вважають, що цитокіни, що експресуються кератиноцитами: фактор стовбурових клітин (SCF, ліганд KIT), фактор некрозу пухлини-α (TNF-α) та інтерлейкін (IL) -1, можуть грати роль у зникненні меланоцитів [62, 115]. Підтвердженням цього було виявлене зниження рівня SCF та збільшення рівней TNF-α и IL-1 в вогнищах шкіри хворих на вітиліго, в порівнянні з неураженою шкірою [140, 151]. При дослідженні щільності клітин Лангерганса в шкірі хворих на вітиліго гістохімічними методами (АТФазой) або методом моноклональних антитіл (анти-CD1a и HLA-DR), визначалася зміна їх кількості: збільшення, зменшення, або рідше – нормальна кількість [185, 186, 211].

Спостерігали функціональні порушення і дегенеративні зміни в клітинах Лангерганса, особливо в прикордонних областях, де вони були збільшені і мали коротші дендрити. Ці дані свідчать про те, що при вітиліго уражаються всі клітини епідермісу: меланоцити, кератиноцити і клітини Лангерганса [153, 214].

Патогенез вітиліго до теперішнього часу залишається діскутабельним [25, 35, 53, 95]. Вважають, що вітиліго, мабуть, являє собою гетерогенну групу захворювань з різним типом генетичного успадкування та різноманітними екзогенними і ендогенними тригерами [52, 184].

Підтвердженням автоімунної теорії руйнування меланоцитів є доведений епідеміологічний зв’язок вітиліго з деякими аутоімунними захворюваннями (аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет, хвороба Адісона, перніціозна анемія); виявлення антитіл проти білків меланоцитів (TYR, TYRP1, DCT, MCHR1,

SOX10) в сироватці хворих на вітиліго; руйнування меланоцитів здорової шкіри людини, імплантованої безтімусним мишам, після ін'єкції останнім сироватки крови хворого на вітиліго; інфільтрація CD8+ клітин у здоровій на вигляд шкірі навколо зони вітиліго; випадки генералізованого вітиліго після пересадки кісткового мозку від донорів з вітиліго. Хоча існують вагомі доказі аутоімунного генеза генералізованої форми вітиліго, залишається неясним, чи первинно імунне пошкодження здорових меланоцитів або активація імунної системи викликається пошкодженням меланоцитів екзо- та ендогенними факторами [52, 60, 94, 95, 130, 169, 216].

В підтримку теорії дефекту меланоцитів та їх адгезивних властивостей свідчило зниження виживання меланоцитів та порушення регуляції апоптозу меланоцитів при вітиліго (у шкірі хворих на вітиліго спостерігали дефіцит факторів, необхідних для існування меланоцитів: SCF, KIT, MITF; депігментацію, подібну до вітиліго та посивіння волос спостерігали у пацієнтів після лікування інгібіторами тирозинкінази, спрямованими на KIT), трансепідермальна меланоциторагія через порушення адгезії меланоцитів (зниження адгезії колагену IV типу та "обламані" дендрити в культурі меланоцитів із здорової на вигляд шкіри навколо вогнища вітиліго при нестабільної стадії). У той же час не спостерігали змін експресії молекул, регулюючих апоптоз в меланоцитах при вітиліго, порівняно з нормальними меланоцитами [41, 53, 58, 189].

Про роль оксидативного стреса в патогенезі дерматоза свідчило виявлення високих рівнів in vivo епідермального H_2O_2 у шкірі хворих на вітиліго, окислювальна деградація каталази, що приводить до низького рівня цього захисного ферменту в вогнищах ураження. Однак не було встановлено, чи є ці аномалії причиною вітиліго та вторинними наслідками імунної атаки або внутрішнім дефектом меланоцитів, не має переконливих доказів корисності застосування псевдокаталази або системних антиоксидантів за результатами клінічних досліджень [57, 92, 133, 182, 209].

Запропоновані теорії не являються взаємовиключними, була запропонована комбінована теорія патогенезу вітиліго, яка об'єднує зазначені вище теорії [53, 65, 95, 215].

Таким чином, до теперішнього часу багато питань етіопатогенезу вітиліго залишаються недостатньо вивченими. Спірними залишаються механізми імунологічних та імунногістохімічних змін ураженої шкіри при вітиліго. Не відпрацьовані оцінки алгоритмів дерматоскопічних змін ураженої шкіри при вітиліго і можливості їх використання в оптимізації лікування. Недостатньо розроблені технології підвищення метаболічної активності кератиноцитів і відновлення порушень функціонування меланоцитів.

1.2 Репігментація шкіри із використанням клітинних технологій

Відповідно до розроблених протоколів, лікування вітиліго проводять з урахуванням активності дерматозу, локалізації висипань та ступеня тяжкості процесу [51, 68, 70, 95, 149, 168].

Традиційна терапія вітиліго включає застосування топічних стероїдів та топічних інгібіторів кальціоневріну, на стадії прогресії захворювання – системних кортикостероїдних гормонів, [8, 95, 121]. Широко застосовують фототерапію: псорален і ультрафіолет А (UVA), вузькосмуговий ультрафіолет В (UVB NB) із довжиною хвилі 311нм, що не завжди призводить до задовільного результату [55, 218]. Тривале і послідовне застосування вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм тільки у половини хворих дозволяє досягти 75 % репігментації [95, 149, 152].

З огляду на торпідність вітиліго до проведення традиційної терапії, в останнє десятиліття в лікуванні хворих широко використовують регенераційні технології тканинного графтінгу (епідермальний блістерний графтінг, панч-графтінг всієї товщини шкіри, тонкі дермоепідермальні спліт-графти, фолікулярний графтінг) і клітинного графтінгу (культивовані або некультивовані клітинні суспензії меланоцитів і кератиноцитів) [73, 95, 96].

Вперше епідермальний блістерний графтінг був запропонований ще в 1971 році R.Falabela для лікування ахроматичних ділянок шкіри [145]. Метод епідермального блістерного графтінгу включає наступні етапи: стимуляція створювання блістерів (бульбашок) на донорській ділянці шкіри (зазвичай нижня частина тулуба) шляхом тривалого впливу вакууму шприцем без поршню, для чого, до останнього приєднують трибічний роз'єм, до якого, в свою чергу, приєднують шприц для створення негативного тиску і прилад для його контролю; зрізання верхівки міхура і його поділ на кілька частин; пересаджування донорського епідермісу на попередньо дермабразовану уражену ділянку шкіри [63, 101]. Для стимуляції проліферації і міграції меланоцитів після завершення процесу епітелізації дермабразованої поверхні вогнища вітиліго рекомендують проводити UVA або UVB фототерапію [32, 86, 88, 145].

Вважають, що клінічні результати можуть бути поліпшені при попередньому UV опроміненні донорської ділянки, що збільшує кількість меланоцитів в покришці міхура епідермісу. Це було доведено шляхом підрахунку меланоцитів в покришці донорського міхура після впливу UVA на донорські ділянки перед трансплантацією, в порівнянні з таким же вогнищем без впливу UVA [117].

Кращі результати при використанні епідермального графтінгу були отримані при локальних формах вітиліго і у молодих пацієнтів до 20 років [87, 123, 190]. Вважають, що в молодому віці після пошкодження – сильніша відповідь цитокінів і експресія факторів росту [87].

Gupta S., Kumar B. та ін. (2003) провели ретроспективне дослідження, аналізуючи дані застосування методу епідермального блістерного графтінгу у 143 пацієнтів та показали успішну репігментацію у 53 % хворих при генералізованому вітиліго, у 91 % при сегментарній і вогнищевій формі вітиліго, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [87].

Gupta S. та ін. (2007) застосували метод епідермального блістерного графтінгу в лікуванні 25 хворих на вітиліго з локалізацією в ділянці губ та показали повну репігментацію у 92 % пацієнтів, що було розцінено

як показник високої ефективності терапії, проте у 48 % хворих розвинулась гіперпігментація [85, 87].

Nanda S.та ін. (2006) застосували метод епідермального блістерного графтінгу в лікуванні 6 хворих на вітиліго з локалізацією в ділянці повік та показали повну репігментацію на 80-100 % у всіх 6 хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [148].

Hatchome N. та ін. (1990) застосували метод епідермального блістерного графтінгу в лікуванні 18 хворих на вітиліго (з них 2 – з вогнищевою формою, 5 – з сегментарною і 11 – з генералізованою) і показали повну репігментацію на 80-100 % у всіх хворих з вогнищевою і сегментарною формами і у 7 хворих з генералізованою формою, а також відсутність репигментації і наявність позитивного феномену Кебнера у 4 хворих з генералізованою формою. Був зроблений висновок щодо необхідності ретельного відбору пацієнтів для методу епідермального блістерного графтінгу і обмеження застосування цього методу у пацієнтів із генералізованою формою вітиліго [91].

Незважаючи на отримані добрі результати, метод є витратним і не знайшов широкого застосування в практиці [136].

Метод тонких дермоепідермальних спліт-графтів був запропонований для лікування вітиліго P. N. Behl і R. K. Bhatia ще в 1973 році [40].

Метод тонких дермоепідермальних спліт-графтів включає наступні етапи: отримання донорської шкіри товщиною 0,1-0,2 мм із використанням дерматома або бритвеного леза, дермабразія попередньо анестезованої ділянки вітиліго, поділ донорської шкіри на окремі ділянки (графти) і їх розподіл на дермабразованій ділянці з вітиліго [40].

Kahn A. M. і Cohen M. J. (1993) застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів в лікуванні хворого на вітиліго в області кистей і показали репігментацію на 70-95 %, терапія була розцінена як ефективна [97].

А Kahn A.M. і Cohen M.J. (1995) застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів в лікуванні 5 хворих зі стабільною формою вітиліго і показали

повну репігментацію на 80-100 % у всіх 5 хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [99].

Ці ж автори у 1998 році застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів в лікуванні 17 вогнищ вітиліго у 12 хворих зі стабільною формою і показали повну репігментацію на 80-100% в 88% випадків, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [98].

Agrawal K. і Agrawal A. (1995) застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів в лікуванні 32 вогнищ вітиліго у 21 хворого зі стабільною формою вітиліго, резистентних до традиційної терапії, і показали повну репігментацію 95-100 % у 22 вогнищах і майже повну репігментацію 90-95 % у 10 вогнищах вітиліго, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [24].

Olsson M.J. і Juhlin L. (1997) застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів в лікуванні 19 хворих із вогнищевою формою вітиліго і одного хворого з пієбалдізмом і показали повну репігментацію 95-100 % у всіх пацієнтів, яка залишалася стабільною протягом 2-х років. Це було розцінено як показник високої ефективності терапії та в зв'язку з цим, метод рекомендували для більш великих ділянок [156].

Acikel C. та ін. (2003) застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів в поєднанні з попереднім CO_2 шліфуванням ураженої шкіри вогнищ вітиліго в лікуванні 13 вогнищ вітиліго у 7 хворих і показали повну репігментацію 95-100 % у 6 пацієнтів, що було розцінено як показник ефективної терапії [23].

Проте, і цей метод вимагає спеціальних навичок для отримання графтів однакової товщини і не знайшов широкого застосування у практиці [30].

Панч-графтінг – широко використовуваний метод в лікуванні вітиліго, відносно недорогий та простий у проведенні, застосовується в лікуванні стабільної стадії вітиліго, стійкої до традиційної терапії [73, 173]. Метод включає наступні етапи: після інфільтраційної анестезії розчинами анестетиків проводиться певна кількість панч-біопсій в області ураженої вітиліго шкіри до рівня сосочкового шару дерми, на відстані 3-4 мм один від одного, потім таку

ж кількість панч-біопсій з донорської ділянки витягують і поміщають над отворами реципієнтної ділянки, після чого донорську і реципієнтну ділянки покривають неадгезівною пов'язкою з метою поглинання рідини, що виділяється, і для іммобілізації реципієнтної ділянки шкіри, пов'язку знімають через 1 тиждень [173].

Панч-графтінг виконують із використанням панчів, розміром від 1 до 2,5мм [86]. При діаметрі панча менш ніж 1,2 мм метод носить назву мініграфтінг, його рекомендують використовувати при локалізації вітиліго на обличчі [72]. Репігментация відбувається навколо кожного мініграфта на відстань 2-5 мм [73]. Як правило, в якості донорських ділянок обираються область сідниць або розгинальна поверхня стегна [86]. Метод може поєднуватися з UVA або UVB 311 нм, щопроводяться в режимі 2 рази на тиждень протягом, як мінімум, 3 місяців [86].

Gupta S. та ін. (1999) застосували метод панч-біопсії в лікуванні 48 вогнищ вітиліго у 25 хворих і показали репігментацію більше 75 % в 67 % випадків, що було розцінено як показник ефективної терапії. Однак був описаний потенційний побічний ефект цього методу у вигляді «бруківки» рецепієнтной зони у 23 % випадків, для його попередження рекомендують використовувати менший розмір графтів (1-1.2 мм) [53].

Ефект «бруківки» – найпоширеніший побічний ефект панч-графтінга, пов'язаний з більшою висотою донорського панчу, ніж отвір для нього у ділянці вогнища вітиліго у реципієнту, в зв'язку з чим після епітелізації ділянка шкіри має нерівний вигляд, з ділянками піднесення над пересадженими панчами і западіння навколо них [84].

Boersma I. та ін. (1995) при обробці мініграфтами 36 вогнищ вітиліго у 23 пацієнтів, показали 80-99 % репігментації 14 плям у 19 пацієнтів, 50-80 % репігментації у 10 пацієнтів і до 50 % репігментації у 12 пацієнтів, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [50].

Malakar S. і Dhar S. (1999) при обробці панч-графтів 880 хворих, показали 90-100 % ступінь репігментації у 74% хворих, а також побічний ефект у вигляді

«бруківки» у 44% хворих і невідповідність кольору у 34 % хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії з високою ймовірністю побічних ефектів [128].

Malakar S. і Lahiri K. (2004) застосували метод панч-графтінгу у 108 хворих на вітиліго з ураженням в області губ, резистентних до традиційної терапії і показали 90-100 % ступінь репігментации у 72 % хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії, а найбільш поширеним побічним ефектом була наявність вузлуватих ущільнень у 30 % хворих, що, мабуть, було викликано використанням панчів великого діаметру, у 8 хворих в періоді епітелізації спостерігали лабіальний герпес [129].

Babu A. та ін. (2008) застосували метод панч-графтінгу у 8 хворих вітиліго з ураженням в області губ, і показали 90-100 % репігментації у 3 хворих, 75-90 % репігментації у 1 хворого, 50-75 % репігментації у 2 хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [36].

Tsukamoto K. та ін. (2002) застосували метод комбінації мінірафтінгу з подрібненням донорської ділянки шкіри і його пересадку на попередньо дермабразовану реципієнтну ділянку у 3 хворих з подальшою UVA терапією і показали 75-100 % репігментації у всіх 3 пацієнтів, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [202].

Lahiri K. та ін. (2006) застосували метод мініграфтінгу в поєднанні з UVB 311 нм у 66 хворих і показали 75-100 % репігментації в 86 % випадків, з максимальним поширенням пігменту 12 мм і середнім показником 6,5 мм, що було розцінено як показник високої ефективності терапії, проте в 35 % випадків відзначена поява вузлуватих ущільнень, ймовірно, внаслідок великого розміру панчів (1.5 мм) [112].

Fongers A. та ін. (2009) застосували метод панч графтінгу в лікуванні 61 хворого з вогнищевим вітиліго і 9 хворих з сегментарним вітиліго з подальшим 3-річним або більше періодом спостереження і показали в групі осередкового вітиліго виражену репігментацію 75-100 % у 17 (28 %) хворих, гарну 50-75 % – у 14 (23 %) хворих і погану репігментацію менше 50 %

у 16 (26 %) хворих; в групі сегментарного вітиліго – значну репігментацію 75-100 % у 7 з 9 (78 %) хворих, що було розцінено як показник помірної ефективності терапії. «Ефект бруківці» спостерігали у 19 (27 %) з 70 хворих. Активність захворювання після панч-графтінгу зберігалася у 94 % пацієнтів з поганою репігментацією і тільки у 18 % пацієнтів з вираженою репігментацією. Рівень репігментації пацієнтів, які заявили про прогресію вітиліго після трансплантації, був нижчим, ніж у пацієнтів, серед яких не спостерігалась активність процесу (77 % проти 39 %) [75].

Таким чином, проведені численні дослідження показали, що панч-графтінг є відносно простим, недорогим і ефективним методом лікування вітиліго, однак при його застосуванні є ризики розвитку побічних ефектів у вигляді «бруківки» і колірної невідповідності, в зв'язку з чим метод не знайшов широкого застосування в практиці [46, 75, 173].

Техніка фолікулярного графтінгу заснована на розумінні того, що волосяний фолікул є важливим резервуаром меланоцитів [165, 180]. Метод включає наступні етапи: з метою заготівлі донорських фолікулів вирізають еліптичну ділянку на шкірі волосистої частини голови, розміром 1 см, промивають її фізіологічним розчином, розрізають на кілька окремих ділянок, що складаються з окремих волосків, пересаджують на ділянку реципієнта та накладають оклюзійну пов'язку на 1 тиждень [147]. Для рецепієнтних ділянок шкіри без оволосіння, нижня третина фолікулу повинна бути видалена і тільки верхні дві третини фолікула підсаджені. Для досягнення найкращих результатів рекомендують комбінацію фолікулярного графтінгу з UVB [183], UVA або топічними кортикостероїдами. Метод фолікулярного графтінга рекомендують застосовувати для відновлення пігментації волосся на волосистій частині голови, в пахвовій, лобковій ділянках, в області вій, проте, і він має ряд недоліків і не знайшов широкого застосування [131].

Метод трансплантації некультивованих меланоцитів вперше був застосований Y.Gauthier і J.E. Surleve-Bazeille в 1992 році для лікування пацієнтів із сегментарною і вогнищевою формами вітиліго шляхом введення суспензії

клітин, отриманої зі шкіри волосистої частини голови в пухир, утворений при заморожуванні ділянки шкіри вітиліго [78]. Однак широке застосування даної методики було обмежено в зв'язку з можливістю локального охолодження тільки деяких ділянок тіла, труднощами дозування охолодження, а також небезпекою гіпопігментації при кріо пошкодженні. У 1997 році M.J. Olsen і L.Juhlin використали шар базальних клітин, збагачених епідермальною клітинною суспензією і отримали 85 % репігментації [156].

У 2001 році N. Van Geel і ін. модифікували ці дві методики: донорський зразок шкіри занурювали у пробірку з DMEM (середа Dulbecco's Modified Eagle's Medium) з додаванням фетальної бичачої сироватки і наступного розчину (пеніцилін/стрептоміцин 10000 Од/мл, Fungisone 5 мг/мл, гентаміцин 40 мг/мл), після інкубації з трипсином і ЕДТА, додавали інгібітор трипсину в фосфатно-сольовому буфері для відділення епідермісу від дерми. Потім змішували дерму в пробірці, що містить середовище для меланоцитів М199, гідрокортизон, холерний токсин, пеніцилін/стрептоміцин, трансферин і трийодтиронін, далі частинки епідермісу разом з інгібітором трипсину занурювали у пробірку з дермальною суспензією, знову змішували і центрифугували. Потім видаляли супернатант, а осад ресуспензували в середовищі для меланоцитів, додавали гіалуронову кислоту для одержання суспензії з більш високою в'язкістю. Суспензію клітин за допомогою піпетки розподіляли на дермабразовані поверхні вітиліго, покривали стерильною оклюзійною пов'язкою на 1 тиждень. Через 3 тижні застосовували UVA або UVB 311 нм [205].

Варіантом даного методу було подрібнення донорської тканини та інкубування її в 0,25 % трипсину 30 хвилин при 37° С, з подальшим механічним відділенням донорської частини епідермісу від дерми, нейтралізація клітинної суспензії соєвим інгібітором трипсину і центрифугування. Осад отриманих клітин ресуспензували в 0,5-1 мл фосфатно-буферному фізіологічному розчині [80]. При додаванні меланоцитного (М2) середовища для культивування клітинна суспензія збагачується, що сприяє відновленню пігменту в більших дефектах [157].

У тому випадку, коли в суспензію додавали гіалуронідазу, в'язкість, що утворилася, покращувала прикріплення клітин в реципієнтних ділянках [205].

Було встановлено, що мінімальна кількість меланоцитів, яка потрібна для досягнення достатньої репігментації, варіює у межах 210-250 /мм^2 [197].

Mulekar S. та ін. (2004) провели трансплантацію некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії 50 пацієнтам із сегментарним вітиліго і 17 – з фокальним вітиліго з подальшим 5-річним періодом спостереження. Донорська ділянка шкіри була отримана в результаті шейв-біопсії в розмірі 1/10 від рецепієнтної ділянки, готову клітинну суспензію наносили на дермабразовану депігментовану ділянку шкіри і покривали коллагеновой пов'язкою. У групі сегментарного вітиліго 41 (84 %) хворих показали виражену репігментацію, 3 (6 %) – добру і 5 (10 %) пацієнтів – погану репігментацію, яка виявилася нестійкою і не була збережена до кінця відповідного періоду спостереження. У групі осередкового вітиліго 11 (73 %) пацієнтів показали виражену репігментацію, 1 (7 %) – задовільну, і 3 (20 %) – погану репігментацію, яка не збереглася до кінця періоду спостереження. Проте, метод був розцінений як ефективний [142].

Mulekar S. та ін. (2003) застосували метод некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії 122 хворим з генералізованою формою, 43 – з сегментарною і 19 – з вогнищевою формою вітиліго і показали значну репігментацію 75-100 % у 53 % пацієнтів з генералізованим вітиліго, 84 % – з сегментарним і 69 % – в групі з вогнищевим вітиліго. Результати були розцінені як ефективна терапія, і показана залежність ефективності від форми вітиліго [143].

В іншому дослідженні S. Mulekar (2005) за участю 142 хворих вітиліго показав, що у 56 % хворих спостерігалася значна репігментація 75-100 %, у 11 % – добра 50-75 %, у 9 % – задовільна 25-50 % і 24 % пацієнтів не показали значної репігментації. У 3 хворих вітиліго з генітальної локалізацією спостерігали

виражену репігментацію 75-100 %, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [141].

У групі з 25 пацієнтів, після лікування яких методом трансплантації некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії не спостерігали значної репігментації, S. Mulekar і ін. (2006) повторили процедуру з додаванням невеликої дози бетаметазону per os і показали у 15 з 17 пацієнтів з вогнищевим вітиліго і у 7 з 8 з сегментарним вітиліго репігментації 75-100 %, що розцінили як доказ стабілізації процесу за допомогою системних кортикостероїдів [144].

E. Gan та ін. (2012) провели трансплантацію некультивованої меланоцитарно- кератиноцитарної клітинної суспензії 13 хворим з лейкотріхією на попередньо дермабразовану CO_2 лазером реципієнтну ділянку і показали погану репігментацію у 12 (92 %) пацієнтів через 3 місяці після трансплантації, через 6 місяців задовільна репігментація 50-75 % була досягнута у 8 (67 %) пацієнтів, після 9-12 місяців спостереження у 91 % пацієнтів (10 з решти 11) була досягнута репігментация від доброї до відмінної 50-100 % [76]. Ця робота представляє особливий інтерес з огляду на труднощі досягнення репігментації у пацієнтів з вітиліго з ділянками лейкотріхіі, що пов'язано з мізерною кількістю меланоцитів поза волосяних фолікулів. Механізм репігментації лейкотріхії при некультивованому клітинному графтінгу вивчений недостатньо, вважають, що ефект може бути пов'язаний з ретроградною міграцією пересаджених меланоцитів або епідермальних стовбурових клітин у волосяні фолікули і/або продукцією ними цитокінів, які стимулюють меланогенез волосяного фолікула. Цей механізм може пояснювати затримку репігментації ділянки лейкотріхіі, в порівнянні з епідермальною репігментацією [76].

Метод трансплантації некультивованих меланоцитів недорогий, в порівнянні з методом культивованих меланоцитів, тим не менш витратний, вимагає спеціального обладнання і широко не використовується [146].

Вперше методику застосування культивованих меланоцитів запропонував ще в 1987 році А. Lerner для лікування пієбалдізму [120]. Після цього були

опубліковані різні підходи до трансплантації меланоцитів, що відрізняються умовами культивування [105]. Культивовані меланоцити можуть бути внесені у вигляді чистої клітинної суспензії або сокультивуватися з кератиноцитами. Останній варіант вважають найбільш придатним в зв'язку з тим, що кератиноцити регулюють ріст і диференціацію меланоцитів, виділяючи велику кількість цитокінів [118]. Було показано, що меланоцити зберігають свої фізіологічні особливості при їх спільній культивації з кератиноцитами. Трансплантацію змішаної культури клітин використовують протягом 20 років, при цьому збільшення частоти випадків карциноми або меланоми виявлено не було [173, 174].

Метод застосування культивованих меланоцитів включає наступні етапи: біопсія донорської ділянки, подрібнення і обробка трипсином біоптату, культивація культури клітин, підготовка донорської ділянки за допомогою дермабразії, Er:YAG або CO_2 лазера, пересадка культури клітин на реципієнтну ділянку, покриття стерильною пов'язкою на 1 тиждень [82].

Як і A. Lerner з співавт. (2000), L. Guerra та ін. (2000) провели трансплантацію культивованих епідермальних аутографтів з деякими змінами. Всю товщину біоптату подрібнювали і обробляли трипсином, поміщали на летально опромінені клітини 3T3-J2 і культивували в середовищах DMEM і Ham F12 (2:1). Після отримання конфлюентного шару клітин первинну культуру обробляли трипсином і пересаджували з щільністю $4*10^4$ клітин/см^2 на летально опромінені клітини 3T3-J2 і культивували в тому ж режимі. Клітини, призначені для трансплантації, отримували з вторинної культури, яка утворювала конфлюентний моношар на 18-21 день після біопсії. Перед трансплантацією культуру двічі промивали в DMEM, відокремлювали від поверхні підкладки за допомогою діспази II і поміщали в стерильний, біосумісний поліетиленовий посуд, що містить DMEM, глутамін і пеніцилін [82].

Guerra L. та ін. (2000) застосували метод лікування культивованими меланоцитами у 32 хворих з вітиліго і показали репігментацію вогнищ в області

кінцівок і періоральних ділянок в 8 % випадків, а на інших ділянках 88-96 %, що було розцінено як показник ефективної терапії [82].

В іншому дослідженні L. Guerra та ін. (2003) застосували цей метод у 21 пацієнта, і у 18 з 21 пацієнтів була досягнута 90 % репигментація, що було розцінено як показник ефективної терапії [83].

Для росту кератиноцитів і меланоцитів так само успішно використовували штучну гіалуронову матрицю [31, 164].

У двох незв'язаних експериментах на основі безсивороточного середовища, кератиноцити і меланоцити були успішно сокультивовані або на основі плазмового полімерного субстрату [39], або на силіконовій основі, попередньо обробленій 20 % карбоновою кислотою [69], що призводило до створення неоепідермісу. Вважають, що обидва методи можуть бути корисними для подальших експериментів по репігментації вітиліго [73].

Chen Y.F. та ін. (2004) застосували метод лікування культивованими меланоцитами у 120 хворих з різними формами вітиліго і показали репігментацію 90-100 % серед хворих з вогнищевою стабільною формою вітиліго у 84 % хворих, серед пацієнтів з генералізованою стабільною формою вітиліго – у 54 %, і лише у 14 % пацієнтів з активним генералізованим вітиліго спостерігали значну репігментацію. Був зроблений висновок про залежність ефективності терапії від форми і стадії захворювання [59].

Olsson M.J. і Juhlin L. (1995) застосували метод лікування культивованими меланоцитами у 100 хворих і показали 95-100 % репігментацію у 40 хворих, а у решти 60 хворих – від 65 до 94% репігментації, що було розцінено як ефективна терапія [158].

Matsuzaki K. і Kumagai N. (2013) застосували метод трансплантації культивованих меланоцитів з подальшим UV опроміненням у 27 хворих зі стабільною стадією вітиліго, стійкою до традиційної терапії. Реципієнтна ділянка була підготовлена абразивним засобом, а після – нанесені культивовані клітини і накриті вологою пов'язкою. Серед пацієнтів з сегментарним вітиліго у 12 з 20 пацієнтів спостерігали 90-100 % репігментації вже після першої

пересадки, а після повторної – їх кількість збільшилася до 14, у решти 6 пацієнтів спостерігали 50-90 % репігментації. У пацієнтів з генералізованим вітиліго добрих результатів досягнуто не було, незважаючи на неодноразові пасажі (3 пацієнта – задовільні результати, 4 – без змін), що було розцінено як значна залежність ефективності терапії від форми і стадії захворювання [135].

Olsson M.J. і ін. (1994) повторно культивували і пересадили 4 хворим меланоцитарні суспензії, які зберігалися в замороженому стані впродовж 6-12 місяців і показали репігментацію 75-100 % у всіх пацієнтів, що дозволило зробити висновок про високий потенціал заморожених клітин [159].

Метод культивування меланоцитів вимагає складного обладнання, придбання дорогих культур, наявності висококваліфікованих фахівців, а також витратний за часом. Істотною перевагою цього методу є можливість лікування великих ділянок вітиліго за допомогою невеликої донорської ділянки. Трансплантація культивованих кератиноцитів виявилася більш ефективною при лікуванні сегментарного вітиліго, ніж генералізованого [135].

Таким чином, до теперішнього часу, багато питань етіології і патогенезу вітиліго залишаються дискутабельними. Недостатньо вивчено механізми морфологічних, імунологічних та імуногістохімічних змін уражень шкіри при вітиліго [4, 14].

Незважаючи на широке застосування технологій фототерапії, слабо відпрацьовані методи підвищення ефективності функціонування меланоцитів і підвищення метаболічної активності кератиноцитів. Відсутні алгоритми динамічної оцінки дерматоскопічних змін ураженої шкіри при вітиліго, що могло б істотно підвищити і оптимізувати лікування різних клінічних форм вітиліго при різних стадіях активності процесу. Застосовані клітинні технології репігментації шкіри, не дивлячись на високу ефективність, є досить затратними, вимагають спеціального обладнання та висококваліфікованих фахівців, нерідко можуть використовуватись лише при сегментарних формах вітиліго, та тільки в стадії стабілізації процесу. У зв'язку з цим, подальше вивчення морфологічних, імунологічних, імуногістохімічних і біохімічних змін ураженої шкіри при

вітиліго, вдосконалення технологій репігментації шкіри з використанням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії (МКС) і аутомезоконцентрату (АМК) є перспективним і може істотно підвищити ефективність лікування даної патології [5, 12, 13, 14, 15].

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [15] Цепколенко ВА, Карпенко ЕС. Репигментация кожи с использованием клеточных технологий. Обзор литературы. Вестник Эстет Мед. 2014;14(3/4):90-104.
2. [12] Цепколенко В, Карпенко К, Пыхтеев Д. Клеточные технологии в лечении витилиго: обзор методик. Нувель Естетік. 2014;(5):68-73.
3. [14] Цепколенко В, Карпенко К. Современный взгляд на этиопатогенез витилиго. Обзор литературы. Дерматовенерол Косметол. 2020;6(1-2): 55-9.
4. [13] Цепколенко В, Карпенко К. Методи лікування вітиліго. Огляд літератури. Дерматол Венерол. 2020;(1):57-63.
5. [4] Карпенко К. Етіологія та патогенез вітиліго, огляд літератури. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лист 20, Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 48-9.
6. [5] Карпенко К. Методи лікування вітиліго, огляд літератури. В: Збірник XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2021 Квіт 12-14, Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Горбачевського; 2021, с.175.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих та дизайн дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 107 хворих на вітиліго віком від 19 до 65 років, в тому числі 45 (42,06 %) чоловіків та 62 (57,94 %) жінок (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за статтю та віком

Вікова група	Всього пацієнтів (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
19-29 років	34	31,8	13	28,9	21	33,9	0,952
30-39 років	29	27,1	14	31,1	15	24,2	
40-49 років	23	21,5	9	20,0	14	22,6	
50-59 років	14	13,1	6	13,3	8	12,9	
Старше за 59 років	7	6,5	3	6,7	4	6,5	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Результати розподілу хворих за віковими групами продемонстрували відсутність статистично достовірної різниці між чоловіками і жінками у групі спостереження (p=0,952). При цьому у наших спостереженнях переважали пацієнти у віковій групі 19-29 років – 34 (31,8 %) пацієнта, серед яких було 21 (33,9%) жінок та 13 (28,9%) чоловіків. При гендерному аналізі звертало увагу, що чоловіків більше всього у віковій групі 30-39 років – 14 (31,1%) пацієнтів, а жінок у віковій групі 19-29 років – 21 (33,9 %) пацієнт. Менше всього було пацієнтів старше за 59 років – 7 (6,5%), як серед чоловіків, так і серед жінок – 3 (6,7%) и 4 (6,5%) хворих відповідно. Звертав увагу великий відсоток хворих активного репродуктивного віку (19-39 років) – 63 (58,9%) хворих, як чоловіків, так і жінок – 27 (60%) и 36 (58,1%) хворих відповідно.

Відповідно до загальноприйнятних рекомендацій [52, 168, 171], виділяли наступні форми вітиліго: вогнищеву, яка спостерігалась у 29 (27,1%) хворих і генералізовану, яка була у 78 (72,9%) хворих.

Серед локальних форм вітиліго виділяли: вогнищевий, унілатеральний (сегментарний) та слизовий типи. Серед генералізованих форм вітиліго виділяли: вульгарний, акрофаціальний, універсальний та змішаний типи.

Залежно від активності процесу виділяли наступні стадії: прогресуючу, стабільну та стадію репігментації. У більшості наших хворих на момент включення в дослідження була стабільна стадія захворювання – у 98 (91,6%) хворих і у 9 (8,4%) хворих спостерігали стадію репігментації.

Для визначення ступеню важкості, розповсюдженості, стабільності вітиліго, ефективності проведеної терапії и оцінки впливу вітиліго на якість життя хворих використовували наступні дерматологічні індекси: Vitiligo Area Scoring Index (VASI), Vitiligo Index Disease Activity (VIDA), Dermatology Life Quality Index (DLQI) [47, 55, 64, 114, 139].

Для оцінки розповсюдженості вітиліго використовували індекс VASI, при якому відсоток ураженої шкіри хворих визначали двома показниками: розповсюдженість ураження вітиліго за «правилом долоні», та ступінь пігментації, що включає шість ступенів: 100% – повна депігментація, пігментація відсутня повністю; 90% – є часткові (крапчасті, поодинокі) ділянки пігменту; 75% – депігментовані ділянки переважають над пігментованими; 50% – пігментовані та депігментовані ділянки представлені приблизно однаково; 25% – пігментовані ділянки переважають над депігменованими; 10% – є тільки одиничні ділянки депігментації [114].

Індекс VASI кожної ділянки тіла оцінювали окремо за «правилом долоні» і ступень розповсюдженості депігментації в межах однієї долоні. Загальний індекс VASI=∑ всіх уражених ділянок тіла (одиниця вимірювання – долоня)×[остаточна депігментація в межах однієї одиниці вимірювання (долоня)] [64, 137].

Для оцінки стадії і ступеню стабільності вітиліго та ефективності терапії що проводиться використовували індекс VIDA, при якому ступень прогредієнтності дерматозу визначалась суб’єктивно кожним хворим і включала 6 ступенів: +4 – захворювання прогресує протягом 6 тижнів або менш;

+3 – захворювання прогресує протягом от 6 тижнів до 3 місяців; +2 – 3-6 місяців; +1 – 6-12 місяців; 0 – стан стабільний протягом 1 року та довше; -1 – стан стабільний із поступовою репігментацією протягом 1 року та довше [45, 212].

Для оцінки впливу вітиліго на якість життя хворих застосовували індекс DLQI, при якому якість життя хворих оцінювали за допомогою десяти питань, відповідь на кожний з яких був від 0 до 3 балів включно. За сумою балів - відповідей на всі питання проводили інтерпретацію результатів. Шкала DLQI інтерпретується наступним чином: 0-1 бал –вплив вітиліго на життя хворого відсутній, 2-5 – незначний вплив, 6-10 балів – помірний вплив, 11-20 – великий вплив, 21-30 – вітиліго чине дуже великий вплив на якість життя хворого [89, 139].

У всіх пацієнтів з'ясовували тривалість хвороби, причини дебюту та рецидивів вітиліго (стрес, фізичне ушкодження, в том числі сонячні опіки, гормональні порушення, вплив хімічних речовин).

Критерії включення у дослідження.

- Наявність вітиліго у стабільній стадії, або в стадії репігментації.
- Вік старше 19 років.
- Заповнення пацієнтом інформованої згоди и готовність виконувати рекомендації фахівця.
- Пацієнт не брав участь у дослідженнях по лікуванню вітиліго протягом останніх 2-х років.

Критерії виключення з дослідження.

- Прогресуюча стадія вітиліго.
- Вік до 19 років та старше 65 років.
- Наявність інфекційних, онкологічних захворювань, супутньої патології в стадії декомпенсації.
- Пацієнт брав участь у дослідженнях по лікуванню вітиліго протягом останніх 2-х років.

Усі дослідження проведені відповідно до етичних принципів медичного дослідження, що проводиться за участі людей: Гельсінської декларації (2008 р.),

основних положень Належної лікарської практики (GCP), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та Конституції України (статті 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (статті 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (статті 7, 8).

Діяльність біотехнологічної лабораторії ліцензовано на медичну практику (Ліцензія МОЗ України №872 від 17.12.2015р.) та діяльність банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я України (Ліцензія МОЗ України №165 від 17.12.2016р.).

Роботу проводили після отримання схвального висновку комісії з питань етики та отримання дозволу на проведення клінічного дослідження як такого, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам і принципам проведення клінічних досліджень (протокол засідання комісії з питань етики №10 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика від 23 грудня 2019 року, голова комісії – професор Пустовіт С. В.).

Перед дослідженням у пацієнтів були отримані інформовані згоди на проведення досліджень.

Лікування хворих на вітиліго включало традиційне лікування та лікування за розробленою методикою. Традиційна терапія хворих проводилась відповідно до загальноприйнятних методик і включала застосування вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм та зовнішньої терапії [9, 51, 68, 95, 168]. Вузькосмугову фототерапію ультрафіолетом із довжиною хвилі 311 нм проводили за допомогою апарата 3 Series (Daavlin, США). Режим фототерапії: стартова доза – 70% від мінімальної еритемної дози (МЕД), тобто від 100 до 400 мДж/см^2 в залежності від фототипу шкіри, крок підвищення – 50 мДж/см^2, число процедур – 3 на тиждень, на курс – 30-35 процедур, загальна курсова доза – від 25000 мДж/см^2 до 35000 мДж/см^2 в залежності від фототипу шкіри пацієнта.

Зовнішньо використовували топічні інгібітори кальціоневріну: 0,1% мазь такролимус 2 рази на день протягом 12 тижнів, потім в режимі проактивної терапії – 1 раз в день ввечері 2 рази на тиждень до 6-8 місяців [56, 172].

Результати проведених клініко-інструментальних, імунологічних і біохімічних досліджень послужили обґрунтуванням до розробки комбінованого метода лікування хворих на вітиліго із використанням методик клітинних технологій – меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії (МКС) та аутомезоконцентрату (АМК), та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм.

Обґрунтуванням використання МКС було: надолуження недостатньої кількості меланоцитів в ділянках ураженої вітиліго шкіри. Спільне культивування кератиноцитів і меланоцитів необхідно для регулювання росту і диференціації меланоцитів, так як кератиноцити виділяють велику кількість цитокінів. Раніше проведеними дослідженнями було показано, що спільне культивування меланоцитів і кератиноцитів забезпечувало не тільки диференціювання меланоцитів, але і збереження ними своїх фізіологічних особливостей [118].

Методику застосування МКС проводили наступним образом: спочатку створювали індукцію пігментації донорської ділянки шкіри за допомогою вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм (5-7 сеансів через день, починаючи з 70% МЕД і збільшуючи дозу кожного сеансу на 20%), потім виконували забір донорської ділянки шкіри за допомогою панч-біопсії (діаметром 3-5 мм) під місцевою інфільтраційною анестезією (2% лідокаїном після попередньої проби) і передавали в біотехнологічну лабораторію для культивування та виготовлення індивідуалізованої меланоцитарно-кератіноцитарної суспензії – МКС, потім його вводили внутрішньошкірно із розрахунку 1 млн. клітин на 1 $см^2$ депігментованої ділянки шкіри (в зони вітиліго), на які попередньо була нанесена аплікаційна анестезія (крем "Емла"). Починаючи з 2 дня після введення МКС, проводили через день вузькосмугову фототерапію ультрафіолетом із довжиною хвилі 311 нм, збільшуючи дозу кожної наступної процедури на 20%, на курс – 20-30 процедур [10, 19].

Використання панч-біопсії и подальше ін’єкційне введення індивідуалізованої МКС дозволяло уникнути відкритої поверхні рани, на відміну

від абляційних методів обробки вогнищ вітиліго, запобігало ризику інфікування, рубцювання, розвитку ефекту "бруківки" та інші. [75, 146, 173].

Поєднання із фототерапією з довжиною хвилі 311 нм дозволило значно зменшити кількість клітин, що вводяться, при збереженні вираженого значного результату лікування заявленим методом, що зробило його фінансово доступним для широкого впровадження [103, 104].

Обґрунтуванням застосування АМК була доказана його здатність підвищувати процеси регенерації в тканях за рахунок використання антологічного кріолізату тромбоцитів із заданою кількістю клітин, локальне створення необхідної концентрації факторів росту, зокрема, епідермального фактору роста (EGF), що дозволило створити оптимальні умови для функціонування кератиноцитів та меланоцитів [22].

Методику застосування АМК проводили наступним чином: кров хворого змішували з антикоагулянтом (цитрат натрію або цитрат глюкози) у співвідношенні 9: 1 та двічі центрифугували. Після першого центрифугування плазму відокремлювали від еритроцитів і лейкоцитів, після другого центрифугування осад пулу тромбоцитів видаляли від "бідної" тромбоцитами плазми, далі осад фільтрували і при досягненні кількості близько 1×10^9 тромбоцитів/мл їх збирали в кріопробірки і заморожували в рідкому азоті для отримання лізат-продукту, що містить фактори росту. Перед використанням отриманий лізат-продукт розморожували при температурі 37 С, центрифугували перший раз при 2500 об/хв протягом 10 хвилин та видаляли фібрин, який випав в осад, потім другий раз центрифугували при 3200 об/хв протягом 3 хвилин, після чого концентрат факторів росту ресуспендували у буферному розчині і вводили внутрішньошкірно на попередньо анестезовану (за допомогою аплікаційної анестезії) ділянку вітиліго в режимі 1 раз в 1-2 тиждень в період перед введенням МКС, щільність ін’єкцій – 1,5-5 мм, процедуру проводили тричі [22].

Клінічну ефективність терапії оцінювали через 8 и 16 тижнів, та 2 роки після початку терапії за наступними критеріями: ремісія при відновленні пігменту 75-100% в ділянках ураження; значне покращення при відновленні

пігменту 50-75% в ділянках ураження; покращення при відновленні пігменту 25-50% в ділянках ураження; незначне покращення при відновленні пігменту 1-25% в ділянках ураження; відсутність ефекту при відсутності відновленні пігменту в ділянках ураження. Для оцінки стану шкіри за однакових умов у хворих на вітиліго до початку та після терапії проводилося фотографування із уніфікованою міткою (стандартна метрична лінійка) вогнищевих уражень.

2.2 Загально клінічні методи дослідження

Всім хворим проводили обстеження загального розгорнутого аналізу крові з визначенням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та інших елементів формули крови методом проточної цитофлуометрії з використанням лазерних полупроводників і гідродинамічного фокусування на гематологічному автоматичному аналізаторі Sysmex XT-2000i, XS-1000i із використанням тест-систем Sysmex (Японія), швидкість осідання еритроцитів визначалася на аналізаторі Ves-Matic Cube 30 (Італія) [1].

При визначенні біохімічного аналізу крови досліджували аспартатамінотрансферазу (АСТ) и аланінамінотрансферазу (АЛТ) кінетичним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія); загальний та непрямий білірубін досліджували кінетичним методом, а прямий білірубін – діазометодом на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцария); загальний білок та лужну фосфатазу (ЛФ) визначали методом колориметричного аналізу на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія); γ-глутаматтрансферазу (ГГТ) визначали методом ферментативно-колориметричного аналізу на аналізаторі Cobas 6000 із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) [1].

Для визначення функції щитоподібної залози досліджували: тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин вільний (Т4 вільний), трийодтиронін вільний (Т3 вільний), антитіла до пероксидази щитоподібної залози (АТПО) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі

Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) [7].

2.3 Імунологічні методи дослідження

Всім пацієнтам проводили комплексне імунологічне дослідження, що включає визначення великих, середніх, дрібних циркулюючих імунних комплексів (ЦІКи), субпопуляцій лімфоцитів: Т-лімфоцити (CD3+,CD19-), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+,CD8-), Т-супресори/Т-цитотоксічні клітини (CD4-, CD8+), визначали імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8-/CD4-, CD 8+), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), NK-клітини (CD3-, CD56+), В-лімфоцити (CD3-, CD19+), моноцити/макрофаги (CD14), загальний лейкоцитарний антиген (ОЛА, CD45) методом проточної цитофлуометрії із використанням моноклональних антитіл на аналізаторі Coulter Epics XL (Beckman Coulter, Франція) [7]. Дослідження проводились у сироватці крови до начала лікування та через 16 тижнів після начала лікування.

2.4 Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження

Для проведення морфологічних, імуногістохімічних (ІГХ) та морфометричних досліджень всім хворим були проведені панч-биопсії ділянок вітиліго панчами діаметром 3,5 мм з наступим гістологічним дослідженням за стандартною методикою [127].

Панч-биоптати фіксували у 10% забуференому формаліні і заливали в парафін. На прецизійному ротаційному мікротомі НМ 3600 («MICROM Laborgerate GmbH» – Германія) виготовляли серійні стандартні зрізи товщиною 4 мкм, які розміщали на звичайні предметні скельця (для оглядового патогістологічного забарвлення) або на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» фирмы «DAKO» (Дания) – для імуногістохімічних досліджень.

Загальнопатологічні зміни шкіри, наявність та характер запального інфільтрату в дермі визначали при мікроскопії мікропрепаратів, забарвлених

гематоксиліном та еозином, при збільшенні х10, х40 з використанням мікроскопа ERMA Inc. (Model: EZ 122, Японія).

ІГХ дослідження виконувались в парафінових зрізах з використанням моноклональних та поліклональних антитіл. Після депарафінізації та регідратації зрізів проводили високотемпературне демаскування антигенів нагріванням на водяній бані в Трис-ЭДТА (pH = 9,0) буфері, подавляли активність ендогенної пероксидази 3% розчином перекису водню и наносили блокуючу сироватку. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції DAKO EnVision + System («DAKO», США) із діамінобензидіном (DAB). Зрізи дозабарвлювали гематоксиліном Майера і укладали в канадський бальзам. Оцінку результатів ІГХ-реакції проводили в мікроскопі ERMA Inc. (Model: EZ 122, Японія) и документували цифровою фотокамерою Camedia C5060WZ (Olympus, Японія).

Імуногістохімічне дослідження включало визначення CD3 (DAKO, поліклональні), CD4 (DAKO, клон 4B12), CD8 (DAKO, клон C8 / 144B), S100 (DAKO, поліклональні) та Мелан А (DAKO, клон А103). Дослідження проводились до начала лікування та через 16 тижнів після начала лікування.

2.5. Біофізичні методі дослідження

Вологість шкіри оцінювали за допомогою діагностичного комплексу Multi Skin Test Center MC1000 (Німеччина) за показниками гідратації епідермісу (корнеометрії). При цьому використовують принцип конденсатора, оскільки діелектричні властивості шкіри змінюються в залежності від кількості вологи, що міститься в роговому шарі. Результати оцінювали в умовних одиницях від 0 до 100 (у.о.) [27, 178]. Контролем була група із 20 здорових осіб, без ознак вітиліго и інших шкірних захворювань, репрезентативних за статтю та віком із порівнюваними досліджуваними групами, у яких були визначені референтні значення гідратації епідермісу у межах 40-90 у.е. Тренди змін гідратації

в вогнищах ураження у обстежуваних хворих визначались як такі що є більшими або меншими за встановлені межі.

Дерматоскопію шкіри проводили за допомогою прибору Delta 20 (Heine, Германія). Оцінювали наступні дерматоскопічні ознаки: пігментну та судинну. Кожну дерматоскопічну ознаку висловлювали в умовних одиницях за трьохбальною системою, де 0 – ознака відсутня, 1 – незначно виражена, 2 – помірно виражена, 3 – максимально виражена.

При оцінці пігментної дерматоскопічної ознаки 3 бали означало повне відновлення пігменту (75-100%), 2 бали – помірно виражене відновлення пігменту (50-75%), 1 бал – незначне відновлення пігменту (25-50%), 0 балів – відсутність або мінімальне відновлення пігменту (менш 25%).

Ультразвукове дослідження шкіри проводили зв допомогою апарата УЗД MyLab One (Eaote, Італія), лінійного датчика SL3116 (з частотою 20 мГц), оцінювали будову шкіри і виражали в мм [207].

За допомогою доплер досліджували сосуди мікроциркуляторного русла шкіри прибором «Минимакс-Допплер-К» (Росія), оцінювали шкірний кровотік за показником об'ємної швидкості кровотоку (мл/см^3/хвилину) [110].

Всі дослідження проводили в динаміці до начала лікування, через 8 и 16 тижнів після начала лікування.

2.6 Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням мови програмування R R-3.6.3 для Windows (GNU General Public License).

Оцінку проводили, як кількісних, так і якісних (дискретних) даних. При аналізі кількісних даних нормальність їх розприділення у вибірках визначали за допомогою тесту Шапіро-Уілка. Дані, які мали нормальне розприділення даних представлені у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD), а порівняння їх проводили за допомогою Т-критерію Стьюдента. Дані, які мали не нормальне розприділення представляли у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (Me[IQR]). Порівняння таких даних для

двох незалежних груп проводили за допомогою U тесту Манна-Уітні.

Якісні (дискретні) дані були представлені у вигляді n (кількість або бали) та у відсотках (%). Для їх аналізу використовували точний тест Фішера для порівняння двох незалежних груп. Для порівняння двох залежних груп між собою застосовували тест МакНемара. Для порівняння трьох залежних груп використовували Q тест Кокрана. Статистично достовірною вважали різницю між даними при рівні значущості $p<0,05$ для всіх тестів.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [200] Tsepkolenko V, Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Med. 2023;9(1):e2023004. doi: 10.57662/am.v9i1.14730.
2. [16] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматол Венерол. 2023;1(99):20-4. doi: 10.33743/2308-1066-2023-1-20-24.
3. [18] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні та імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник тез XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 319-20.
4. [6] Карпенко КС. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго. В: Збірник XXVIII міжнародної науково практичної конференції молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О.Валяшка; 2021 Берез 18-19; Харків. Харків; 2021, с. 342-3.
5. [3] Карпенко К. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль, с. 120-1.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІТИЛІГО ТА ЛАБОРАТОРНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО

3.1 Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вітиліго

Клініко-епідеміологічний аналіз показав, що в наших спостереженнях серед 107 хворих на вітиліго переважали особи активного, працездатного та репродуктивного віку (19-49 років) – 86 (80,4%) хворих, однаково часто жінок та чоловіків – 50 (80,6%) та 36 (80,0%) хворих відповідно, статистична різниця не виявлена.

Результати аналізу віку дебюту вітиліго продемонстрували відсутність достовірної різниці між чоловіками та жінками (p=0,942). Відзначено переважання пацієнтів у віці до 19 років – 55 (51,4%), серед них було 31 (50,0%) жінок, та 24 (53,3%) чоловіків. Найменше було пацієнтів з дебютом вітиліго у віці старше 40 років – 8 (7,5%), серед яких 5 (8,1%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Дебют вітиліго у обстежуваних хворих

Вікова група	Всього пацієнтів (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
До 10 років	24	22,4	9	20,0	15	24,2	0,942
10-19 років	31	29,0	15	33,3	16	25,8	
20-29 років	26	24,3	11	24,4	15	24,2	
30-39 років	18	16,8	7	15,6	11	17,7	
Старше 40 років	8	7,5	3	6,7	5	8,1	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Цікавими є дані щодо причин і чинників, що сприяли розвитку вітиліго в наших спостереженнях (табл. 3.2). Частота наявності гормональних порушень, які передували дебюту вітиліго у жінок (15 (24,2%) була достовірно вищою (p=0,007; 95%CI (1,44-64,42)), порівняно із чоловіками (2 (4,4%)), а шанс

виникнення вітиліго у жінок був у 6,76 разів вищий, чим у чоловіків при наявності гормональних порушень.

У переважної кількості пацієнтів вітиліго розвивалось після стресу – 48 (44,9%), частіше у чоловіків, ніж у жінок – 23 (51,1%) і 25 (40,3%) хворих відповідно. Розвиток вітиліго як ізоморфної реакції після травми або фізичного пошкодження було у 18 (16,8%) хворих, частіше у чоловіків, ніж у жінок – 10 (22,2%) і 8 (12,9%) хворих відповідно. Розвиток вітиліго після впливу хімічних речовин спостерігалося у 8 (7,5%) пацієнтів, в тому числі у 5 (8,1%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків. Спадкова обтяженість по вітиліго була у 16 (14,9%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – 7 (15,6%) і 9 (14,5%) хворих відповідно. Виявлена різниця між чоловіками та жінками впливу стресу, сімейного анамнезу, пошкоджень шкіри статистично не підтверджена.

Таблиця 3.2

Причини і фактори, що сприяли виникненню вітиліго у обстежуваних хворих

Причини вітиліго	Чоловіки (n=45)		Жінки (n=62)		p-value	95% CI	OR
	абс.	%	абс.	%			
Стрес	23	51,1	25	40,3	0,326	0,28 -1,50	0,65
Горм.порушення	2	4,4	15	24,2	0,007*	1,44-64,42	6,76
Фіз. пошкодж.	10	22,2	8	12,9	0,295	0,28 – 1,50	0,52
Вплив хім.речов.	3	6,7	5	8,1	1,0	0,22 – 8,33	1,23
Сімейн. анамнез	7	15,6	9	14,5	1,0	0,27 -3,19	0,92

Примітка: p-value – результат достовірності точного тесту Фішера; 95% CI – довірчий інтервал точного тесту Фішера; OR – співвідношення шансів; * – наявність достовірної різниці між чоловіками та жінками.

При аналізі клінічних особливостей вітиліго у обстежуваних хворих не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі форм вітиліго (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.3). Відмічається, що в наших спостереженнях переважали генералізовані форми дерматозу – у 78 (72,9%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – 33 (73,3%) і 45 (72,6%) хворих відповідно. Локальна форма виявлена у 29 (27,1%), також однаково часто у жінок та чоловіків – 17 (27,4%) і 12 (26,7%) хворих відповідно.

Таблиця 3.3

Форма вітиліго у обстежуваних хворих

Форма вітиліго	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіки (n=45)		Жінки (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Локальна	29	27,1	12	26,7	17	27,4	1
Генералізована	78	72,9	33	73,3	45	72,6	

Примітка: * - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

При всіх клінічних формах вогнищ вітиліго були представлені чітко обмеженими, депігментованими ділянками із збереженою структурою шкіри розмірами від 5×5мм до 20×50см. Пушкове волосся в вогнищах вітиліго було збережено, депігментовано, чутливість шкіри в вогнищах ураження не змінена.

Висип диференціювали із: висівковим лишаєм, вторинною постзапальною лейкодермою, білим лишаєм (pityriasis alba), краплевидним гіпомеланозом.

Таблиця 3.4

Розподіл хворих з локальними формами вітиліго

Тип вітиліго	Всі пацієнти (n=29)		Чоловіків (n=12)		Жінок (n=17)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Вогнищевий	18	62,1	7	58,3	11	64,7	1
Сегментарний	11	37,9	5	41,7	6	35,3	
Слизовий	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

При гендерному аналізі клінічних особливостей локальної форми вітиліго у обстежуваних хворих не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі типів вітиліго (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.4). Відмічено, що в наших спостереженнях переважав вогнищевий тип локальної форми вітиліго – у 18 (62,1%) хворих, в тому числі у 11 (64,7%) жінок та 7 (58,3%) чоловіків (рис. 3.1). Сегментарний тип локальної форми вітиліго виявлено у 11 (37,9%) хворих, частіше серед чоловіків, ніж серед жінок – 5 (41,7%) і 6 (35,3%) хворих відповідно. Слизовий тип локальної форми вітиліго не виявлено у жодного з обстежуваних хворих.

Рис. 3.1 Хвора П., 29 р., амбулаторна карта № 175 від 20.08.2019 р. Діагноз: Вітиліго, локальна форма, вогнищевий тип, стабільна стадія. Індекс VASI – 0,5 %, індекс VIDA – 0 ступеню, індекс DLQI – 1 бал

Рис. 3.2 Хвора Н., 39 р., амбулаторна карта № 112 від 11.03.2020 р. Діагноз: Вітиліго, генералізована форма, змішаний тип, стабільна стадія. Супутні захворювання: Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз. Індекс VASI – 13 %, індекс VIDA – 0 ступеню, індекс DLQI – 19 балів

При гендерному аналізи клінічних особливостей генералізованої форми вітиліго у обстежуваних хворих не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі хворих (p=0,956) між чоловіками та жінками (табл. 3.5). Відмічено, що в наших спостереженнях переважав акрофаціальний тип генералізованої форми вітиліго – у 31 (39,7%) хворих, в тому числі у 14 (42,4%) чоловіків та 17 (37,8%) жінок. Вульгарний тип генералізованої форми вітиліго

виявлений у 19 (24,4%) хворих, однаково часто у жінок та чоловіків – 11 (24,4%) і 8 (24,2%) хворих відповідно. Змішаний тип генералізованої форми вітиліго виявлений у 28 (35,9%) хворих, в тому числі у 17 (37,8%) жінок та у 11 (33,3%) чоловіків (рис. 3.2). Універсальний тип генералізованої форми вітиліго не виявлений у жодного з обстежуваних хворих.

Таблиця 3.5

Розподіл хворих з генералізованими формами вітиліго

Тип вітиліго	Всі пацієнти (n=78)		Чоловіків (n=33)		Жінок (n=45)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Вульгарний	19	24,4	8	24,2	11	24,4	0,956
Акрофаціальний	31	39,7	14	42,4	17	37,8	
Змішаний	28	35,9	11	33,3	17	37,8	
Універсальний	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

При аналізі активності вітиліго на момент початку обстеження не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі хворих в залежності від стадії дерматозу (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Розподіл хворих на вітиліго в залежності від стадії дерматозу

Стадії вітиліго	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Прогресування	0	0	0	0	0	0	1
Стабільна	98	91,6	41	91,1	57	91,9	
Репігментації	9	8,4	4	8,8	5	8,1	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Відзначено, що у наших спостереженнях переважали хворі зі стабільною стадією захворювання – 98 (91,6%) хворих, одаково часто жінки та чоловіки – 57 (91,9%) і 41 (91,1%) хворих відповідно. Прогресуючою розцінювали активність дерматозу при появі і/або периферичному зростанні вогнищ вітиліго протягом останніх 12 місяців. Стабільною розцінювали стадію вітиліго при відсутності появи нових або периферичного зростання наявних вогнищ вітиліго

протягом останніх 12 місяців. Стадія репігментації виявлена у 9 (8,4%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – 4 (8,4%) і 5 (8,1%) хворих відповідно.

Стадію репігментації констатували по появі ділянок пігментованої шкіри в межах депігментованих вогнищ вітиліго (рис. 3.3). Хворих зі стадією прогресування захворювання не виявлено.

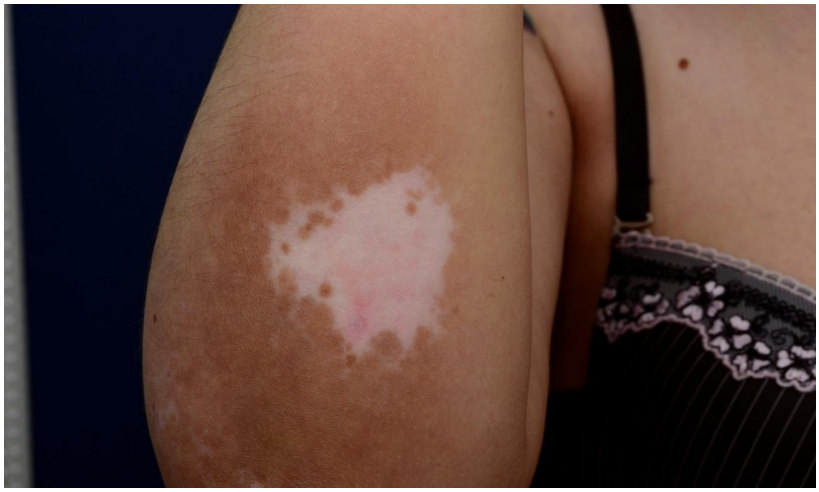

Рис. 3.3 Хвора С., 19 л., амбулаторна карта № 294 від 1.09.2020 р. Діагноз: Вітиліго, локальна форма, вогнищевий тип, стадія репігментації. Індекс VASI – 0,5%, індекс VIDA – 1 ступеню, індекс DLQI – 9 балів.

При оцінці поширеності вітиліго та ступеню пігментації вогнищ в наших спостереженнях не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі хворих за індексом VASI (p=0,610) між чоловіками та жінками (табл 3.7). Медіана індекса VASI для чоловіків склала 7, при IQR [3,00; 11,00], а для жінок – 6,5 [2,00; 10,00].

Таблиця 3.7

Індекс VASI у обстежуваних хворих

Індекс VASI, медіана [IQR]	Чоловіків (n=45)	Жінок (n=62)	p-value
	7,00 [3,00; 11,00]	6,50 [2,00; 10,00]	0,610

При аналізі стадії та ступеню стабільності дерматоза в наших спостереженнях не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі хворих за індексом VIDA (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.8). Абсолютну більшість складали хворі з індексом VIDA «0» – 98 (91,6 %)

пацієнтів, як жінок, так і чоловіків – 57 (91,9%) і 41 (91,1%) хворих відповідно, що означало відсутність прогресування вітиліго протягом 12 і більше останніх місяців. Хворих з індексом VIDA «-1» було 9 (8,4%), однакова кількість чоловіків та жінок – 4 (8,9%) і 5 (8,1%) хворих відповідно, що означало відсутність прогресування вітиліго протягом останніх 12 місяців в поєднанні з поступовою репігментацією. Хворих з індексом VIDA більше 0 («+1», «+2», «+3», «+4») не включали відповідно до критеріїв виконання роботи.

Таблиця 3.8

Індекс VIDA у обстежуваних хворих

Індекс VIDA, ст.	Всього пацієнтів (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
+4	0	0	0	0	0	0	1
+3	0	0	0	0	0	0	
+2	0	0	0	0	0	0	
+1	0	0	0	0	0	0	
0	98	91,6	41	91,1	57	91,9	
-1	9	8,4	4	8,9	5	8,1	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

При оцінці впливу вітиліго на якість життя хворих не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі хворих за індексом DLQI (p=0,814) між чоловіками та жінками (табл. 3.9). Медіана індекса DLQI і для чоловіків і для жінок склала 6, при IQR [5,00; 11,00] (від незначного впливу на якість життя до великого).

Таблиця 3.9

Індекс DLQI у обстежуваних хворих

Індекс DLQI, медіана [IQR]	Чоловіків (n=45)	Жінок (n=62)	p-value
	6,00 [5,00; 11,00]	6 [5,00; 11,00]	0,814

Супутня патологія виявлена у 62 (57,9%) хворих. При аналізі супутньої патології не було виявлено достовірної статистичної різниці у її розподілі між чоловіками та жінками (табл. 3.10). Відзначена перевага захворювань щитоподібної залози – у 21 (19,6%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – 9 (20,0%) и 12 (19,4%) хворих відповідно (p=1,0). Серед захворювань

щитоподібної залози зустрічались аутоімунний тиреоїдит – у 11 (10,3%) хворих, хронічний вузлуватий тиреоїдит з еутиреозом – у 10 (9,3%).

Таблиця 3.10

Супутня патологія у обстежуваних хворих

Супутня патологія	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіки (n=45)		Жінки (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Патологія органів черевної порожнини	19	17,8	10	22,2	9	14,5	0,318
Патологія органів малого тазу	8	7,5	1	2,2	7	11,3	0,135
Патологія щитоподібної залози	21	19,6	9	20,0	12	19,4	1,0
Патологія ЛОР органів	7	6,5	3	6,7	4	6,5	1,0
Інші шкірні захворювання (псоріаз, вогнищева алопеція)	6	5,6	4	8,9	2	3,2	0,236

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Патологія органів черевної порожнини була у 19 (17,8%) пацієнтів, частіше серед чоловіків, ніж серед жінок – 10 (22,2%) і 9 (14,5%) хворих відповідно (p=0,318). Зустрічались гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – у 7 (6,5%) хворих, функціональна диспепсія – у 6 (5,6%), жовчнокам'яна хвороба – у 4 (3,7%), паразитарна інвазія – у 2 (1,9%) хворих. Патологія органів малого тазу була у 8 (7,5%) пацієнтів, переважно у жінок – 7 (11,3%) пацієнтів (p=0,135). Вона проявлялася у вигляді фіброміом – у 3 (2,8%) хворих та порушень менструального циклу – у 4 (3,7%) хворих. Патологія ЛОР органів була виявлена у 7 (6,5%) хворих, однаково часто у чоловіків та у жінок – 3 (6,7%) і 4 (6,5%) хворих відповідно (p=1,0). Зустрічались хронічний алергічний риніт – у 4 (3,7%) хворих, хронічний тонзиліт – у 3 (2,8%) хворих. Інші шкірні захворювання (псоріаз, вогнищева алопеція) були у 6 (5,6%) хворих, в тому числі у 4 (8,9%) чоловіків та 2 (3,2%) жінок (p=0,236).

3.2 Лабораторні зміни у хворих на вітиліго

При аналізі трендів змін показників загального аналізу крові серед обстежуваних хворих не було виявлено достовірної статистичної різниці

у трендах змін еритроцитів (p=1), лейкоцитів (p=0,869), тромбоцитів (p=0,468) та ШОЕ (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.11). У переважної кількості хворих – 81 (75,7%) показники еритроцитів були в межах референтних значень, зниженими вони були лише у 8 (7,5%) хворих. Лейкоцити в межах референтних значень були також у більшості хворих – 86 (80,4%), лейкоцитоз спостерігався у 14 (13,1%) хворих. В межах референтних значень були показники тромбоцитів і ШОЕ у більшості обстежуваних хворих – у 97 (90,7%) и 98 (91,6%) хворих відповідно.

Таблиця 3.11

Тренди змін показників загального аналізу крові у обстежуваних хворих

Показник	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Еритроцити	↑	18	16,8	8	17,8	10	16,1	1
	N	81	75,7	34	75,6	47	75,8	
	↓	8	7,5	3	6,7	5	8,1	
Лейкоцити	↑	14	13,1	6	13,3	8	12,9	0,869
	N	86	80,4	37	82,2	49	79,0	
	↓	7	6,5	2	4,4	5	8,1	
Тромбоцити	↑	6	5,6	4	8,9	2	3,2	0,468
	N	97	90,7	40	88,9	57	91,9	
	↓	4	3,7	1	2,2	3	4,8	
ШОЕ	↑	7	6,5	3	6,7	4	6,5	1
	N	100	93,5	42	93,3	58	93,5	
	↓	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

При гендерному аналізі звертало увагу, що референтні показники еритроцитів були у приблизно однакової кількості чоловіків та жінок – 34 (75,6%) і 47 (75,8%) хворих відповідно, еритроцитоз спостерігався у 8 (17,8%) чоловіків та 10 (16,1%) жінок, еритропенія спостерігалась у 5 (8,1%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків. Референтні показники лейкоцитів зустрічались у 37 (82,2%) чоловіків та 49 (79,0%) жінок, лейкоцитоз спостерігався однаково часто серед чоловіків та жінок – 6 (13,3%) і 8 (12,9%) хворих відповідно. Лейкопенія

спостерігалась у 5 (8,1%) жінок та 2 (4,4%) чоловіків. Референтні показники тромбоцитів зустрічались у 57 (91,9%) жінок та 40 (88,9%) чоловіків, тромбоцитоз спостерігалась частіше серед чоловіків, ніж серед жінок – 4 (8,9%) і 2 (3,2%) хворих відповідно, тромбоцитопенія спостерігалась у 3 (4,8%) жінок та 1 (2,2%) чоловіка. Референтні показники ШОЕ та прискорене ШОЕ зустрічались однаково часто серед жінок та чоловіків – 58 (93,5%) і 42 (93,3%), та 4 (6,5%) і 3 (6,7%) хворих відповідно.

Аналогічна тенденція спостерігалась і при аналізі змін біохімічних показників крові (табл. 3.12), не було виявлено статистичної достовірної різниці у трендах змін АСТ (p=0,318), АЛТ (p=0,403), ГГТ (p=1), ЛФ (p=0,310), загального (p=0,705) та прямого білірубіну (p=0,758) між чоловіками та жінками.

Таблиця 3.12

Тренди змін біохімічних показників у обстежуваних хворих

Показник	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АСТ	↑	19	17,8	10	22,2	9	14,5	0,318
	N	88	82,2	35	77,8	53	85,5	
	↓	0	0	0	0	0	0	
АЛТ	↑	15	14,0	8	17,8	7	11,3	0,403
	N	92	86,0	37	82,2	55	88,7	
	↓	0	0	0	0	0	0	
ГГТ	↑	12	11,2	5	11,1	7	11,3	1
	N	94	87,9	40	88,9	54	87,1	
	↓	1	0,9	0	0	1	1,6	
ЛФ	↑	15	14,0	8	17,8	7	11,3	0,319
	N	91	85,0	36	80,0	55	88,7	
	↓	1	0,9	1	2,2	0	0	
Білірубін загальний	↑	9	8,4	5	11,1	4	6,5	0,705
	N	97	90,7	40	88,9	57	91,9	
	↓	1	0,9	0	0	1	1,6	
Білірубін прямий	↑	11	10,3	4	8,9	7	11,3	0,758
	N	96	89,7	41	91,1	55	88,7	
	↓	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Референтні значення показників трансаміназ АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, Загального та прямого білірубіну – у 88 (82,2%), 92 (86%), 94 (87,9%), 91 (85,1%), 97 (90,7%), 96 (89,7%) хворих відповідно. Підвищенні значення АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, Загального та прямого білірубіну були у 19 (17,8%), 15 (14,0%), 12 (11,2%), 15 (14,0%), 9 (8,4), 11 (10,3%) хворих відповідно.

Оцінка нормальності розподілу гормонів щитоподібної залози за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка продемонструвала наявність ненормального розподілу по статі (p <0,05), за виключенням ТТГ серед жінок (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Оцінка відповідності гормонів щитоподібної залози до лікування нормальному закону розподілу по статі, (n=107)

Показники	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)	
	W	*p*	*W*	*p*
ТТГ, мкМО/мл	0,937	0,017	0,964	0,065
T_3 вільний, пг/мл	0,908	0,002	0,894	<0,05*
T_4 вільний, нг/дл	0,794	<0,05*	0,579	<0,05*
АТПО, МО/мл	0,573	<0,05*	0,580	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При оцінці гормонів щитоподібної залози у всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування виявили, що ТТГ становив 2,7 [1,75;3,65] мкМО/мл, T_3 вільний становив 3,1 [2,6; 3,8] пг/мл, T_4 вільний становив 1,48 [1,1; 1,6] нг/дл, АТПО становив 18,00 [11,00; 30,50] МО/мл (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Показники гормонів щитоподібної залози у хворих на вітиліго, (n=107)

Показник	Міри центральної тенденції та розкиду									p*
	Всі пацієнти (n=107)			Чоловіків (n=45)			Жінок (n=62)			
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ТТГ, мкМО/мл	2,7	1,75	3,65	2,80	1,90	3,70	2,60	1,70	3,48	0,435

Продовження табл. 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
T_3 вільн, пг/мл	3,1	2,6	3,8	3,20	2,60	3,70	3,10	2,60	3,80	0,940
T_4 вільн, нг/дл	1,3	1,1	1,6	1,30	1,10	1,50	1,35	1,10	1,60	0,516
АТПО, МО/мл	18,0	11,0	30,5	18,0	11,0	30,0	18,0	11,0	30,75	0,663

Примітка:* - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

При порівнянні показників гормонів щитоподібної залози по статі до початку лікування виявили, що у чоловіків ТТГ становив 2,8 [1,9;3,7], а для жінок 2,6 [1,7; 3,48], достовірної різниці між групами виявлено не було (p=0,435); T_3 вільний у чоловіків становив 3,2 [2,60; 3,70], у жінок 3,1 [2,6; 3,8], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,940); T_4 вільний у чоловіків становив 1,30 [1,10; 1,5], у жінок 1,35 [1,10; 1,60], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,516); АТПО у чоловіків становив 18,00 [11,00; 30,0], у жінок 18,00 [11,00; 30,75], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,663).

При аналізі змін гормонів щитоподібної залози в плазмі крови хворих на вітиліго не було виявлено достовірної статистичної різниці у трендах змін ТТГ (p=1), T_3 вільного (p=0,854), T_4 вільного (p=0,929) та АТПО (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Тренди змін гормонів щитоподібної залози в плазмі крові у обстежуваних хворих

Показник	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ТТГ	↑	9	8,4	4	8,9	5	8,1	1
	N	91	85,1	38	84,4	53	85,5	
	↓	7	6,5	3	6,7	4	6,5	
T_3 вільний	↑	7	6,5	2	4,4	5	8,1	0,854
	N	89	83,2	38	84,4	51	82,3	

Продовження табл. 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	↓	11	10,3	5	11,1	6	9,7	
T_4 вільний	↑	10	9,4	4	8,9	6	9,7	0,929
	N	88	82,2	38	84,4	50	80,6	
	↓	9	8,4	3	6,7	6	9,7	
АТПО	↑	21	19,6	9	20,0	12	19,4	1
	N	86	80,4	36	80,0	50	80,6	
	↓	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

На момент включення в дослідження референтними показники ТТГ, Т3 вільн, Т4 вільн, АТПО були у 91 (85,1%), 89 (83,2%), 88 (82,2%), 86 (80,4%) хворих відповідно. У той же час показники ТТГ були підвищені у 9 (8,4%) хворих, знижені у 7 (6,5%) хворих. АТПО був підвищений у 21 (19,6%) хворих, в той час як зниженим не був у жодного із 107 хворих.

При гендерному аналізі показників ТТГ не було виявлено різниці між чоловіками та жінками: референтні показники спостерігались у 53 (85,5%) жінок та 38 (84,4%) чоловіків, підвищені – у 5 (8,1%) жінок та 4 (8,9%) чоловіків, знижені – у 4 (6,5%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків. Референтні показники T_3 вільного спостерігались у 38 (84,4%) чоловіків та 51 (82,3%) жінок. Підвищені показники T_3 вільного спостерігались у 5 (8,1%) жінок та 2 (4,4%) чоловіків, зниження T_3 вільного спостерігались у 5 (11,1%) чоловіків та 6 (9,7%) жінок. Референтні показники T_4 вільного спостерігались у 38 (84,4%) чоловіків та 50 (80,6%) жінок, підвищені показники T_4 вільного спостерігались однаково часто серед жінок та чоловіків – 6 (9,7%) і 4 (8,9%) хворих відповідно. Референтні та підвищені показники АТПО спостерігались однаково часто серед жінок та чоловіків – 50 (80,6%) і 36 (80,0%) та 12 (19,4%) і 9 (20,0%) хворих відповідно.

Оцінка нормальності розподілу імунологічних показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка продемонструвала наявність ненормального розподілу по статі (p <0,05), за винятком Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) (табл. 3.16).

При аналізі імунологічних показників у всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування виявили, що кількість NK клітин (CD3-CD56+) становила

0,2 [0,1;0,3] х10*9/л, цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) - 5,0 [3,0; 7,0] %, Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1,8 [1,1; 2,1] х10*9/л, В- лімфоцитів (CD3-CD19+) - 0,2 [0,1; 0,4] х10*9/л, циркулюючих дрібних імунних комплексів - 54,0 [19,0; 169,0] оптичних одиниць.

Таблиця 3.16

Оцінка відповідності імунологічних показників до лікування нормальному закону розподілу по статі, (n=107)

Показники	Критерій Шапіро-Уілка та р-рівень критерію			
	Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)	
	W	*p*	*W*	*p*
NK клітини (CD3-CD56+), х10*9/л	0,820	<0,05*	0,724	<0,05*
Цитотоксичні клітини (CD3+CD56+), %	0,942	0,026	0,958	0,032
Т-лімфоцити (CD3+CD19-), х10*9/л	0,966	0,198	0,968	0,105
В- лімфоцити (CD3-CD19+), х10*9/л	0,790	<0,05*	0,779	<0,05*
ЦІК дрібні, оптичні одиниці	0,845	<0,05*	0,844	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при р-рівні меншому за 0,001

При порівнянні імунологічних показників по статі до початку лікування виявили, що у чоловіків рівень NK клітин становив 0,20 [0,10; 0,40], а для жінок 0,20 [0,10; 0,30], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,814); рівень цитотоксичних клітин у чоловіків становив 5,0 [4,0; 7,0], у жінок 5,0 [3,0; 7,0], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,899); рівень Т-лімфоцитів у чоловіків становив 1,66±0,66, у жінок 1,58± 0,68, не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,523); рівень В-лімфоцитів і у чоловіків і у жінок становив 0,20 [0,10; 0,4], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,946); рівень дрібних циркулюючих імунних комплексів у чоловіків становив 54,00 [24,00; 173,0], у жінок – 53,5 [19,0; 157,75], також не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,464) (табл. 3.17).

При аналізі трендів змін деяких імунологічних показників в плазмі крові хворих на вітиліго не було виявлено достовірної статистичної різниці у трендах змін NK клітин (p=1), цитотоксичних клітин (p=0,792), Т-лімфоцитів (p=1), В-

лімфоцитів (p=0,901) та дрібних ЦІК (p=0,829) між чоловіками та жінками (табл. 3.18).

Таблиця 3.17

Імунологічні показники у хворих на вітиліго, (n=107)

Показник	Міри центральної тенденції та розкиду									p*
	Всі пацієнти (n=107)			Чоловіків (n=45)			Жінок (n=62)			
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
NK клітини (CD3-CD56+), x10*9/л	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,3	0,814
Цитотокс. кл. (CD3+CD56+), %	5,0	3,0	7,0	5,0	4,0	7,0	5,0	3,0	7,0	0,899
В- лімфоцити (CD3-CD19+), x10*9/л	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,4	0,946
ЦІК, опт.од.	54,0	19,0	169,0	54,0	24,0	173,0	53,5	19,0	157,75	0,464

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Референтні показники NK клітин були у 85 (79,4%) хворих, в тому числі у 36 (80,0%) чоловіків та 49 (79,0%) жінок. Підвищеними NK клітини були у 12 (11,2%) хворих, зниженими – у 10 (9,4%) хворих, в тому числі у 6 (9,7%) жінок та 4 (8,9%) чоловіків.

Таблиця 3.18

Тренди змін деяких імунологічних показників в плазмі крові у обстежуваних хворих

Показник	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
NK клітини (CD3-CD56+)	↑	12	11,2	5	11,1	7	11,3	1
	N	85	79,4	36	80,0	49	79,0	
	↓	10	9,4	4	8,9	6	9,7	
Цитотоксичні клітини (CD3+CD56+)	↑	9	8,4	3	6,7	6	9,7	0,792
	N	81	75,7	34	75,6	47	75,8	
	↓	17	15,9	8	17,8	9	14,5	

Продовження табл. 3.18

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Т-лімфоцити (CD3+CD19-)	↑	7	6,5	3	6,7	4	6,5	1
	N	92	86,0	39	86,7	53	85,5	
	↓	8	7,5	3	6,7	5	8,1	
В- лімфоцити (CD3-CD19+)	↑	15	14,0	7	15,6	8	12,9	0,901
	N	79	73,8	33	73,3	46	74,2	
	↓	13	12,2	5	11,1	8	12,9	
Циркулюючі імунні комплекси дрібні	↑	31	29,0	14	31,1	17	27,4	0,829
	N	76	71,0	31	68,9	45	72,6	
	↓	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

Цитотоксичні клітини (CD3+CD56+) в межах референтних значень були у 81 (75,7%) хворих, однаково часто серед жінок та чоловіків – 47 (75,8%) і 34 (75,6%) хворих відповідно. Зниження їх відмічається у 17 (15,9%) хворих, в тому числі у 8 (17,8%) чоловіків та 9 (14,5%) жінок, підвищені показники цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) спостерігались у 9 (8,4%) хворих, в тому числі у 6 (9,7%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків.

CD3+CD19- Т лімфоцити в межах референтних значень мали 92 (86%) хворих, в тому числі 39 (86,7%) чоловіків та 53 (85,5%) жінок. Зниження показника відмічалось у 8 (7,5%) хворих, у 5 (8,1%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків. Підвищення CD3+CD19- Т лімфоцитів спостерігалось у 7 (6,5%) хворих, однаково часто серед чоловіків та жінок – 3 (6,7%) і 4 (6,5%) хворих відповідно.

CD3-CD19+ В лімфоцити в межах референтних значень були у більшості – 79 (73,8%) хворих в тому числі у 46 (74,2%) жінок та 33 (73,3%) чоловіків. Підвищеними CD3-CD19+ В лімфоцити були у 15 (14%) хворих, у 7 (15,6%) чоловіків та 8 (12,9%) жінок, зниженими CD3-CD19+ В лімфоцити були у 13 (12,2%) хворих, у 8 (12,9%) жінок та 5 (11,1%) чоловіків.

ЦІК дрібні в межах референтних значень були у 76 (71%) хворих, в тому числі у 45 (72,6%) жінок та 31 (68,9%) чоловіків, підвищеними – у 31 (29%) хворих, в тому числі у 14 (31,1%) чоловіків та 17 (27,4%) жінок, зниженими – у жодного із 107 обстежуваних хворих.

Клініко-імунологічні зіставлення у хворих на вітиліго виявили різного ступеня вираженості імунологічні порушення. Порушеними показники NK клітин (CD3-CD56+) були у 22 (21,2%) хворих, в тому числі у 9 (20%) чоловіків і у 13 (21%) жінок; вміст цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) було порушено у 26 (24,3%) хворих, в тому числі у 11 (24,5%) чоловіків і у 15 (24,2%) жінок; вміст Т лімфоцитів (CD3+CD19-) був змінений у 15 (14%) хворих, в тому числі у 6 (13,4%) чоловіків і у 9 (14,6%) жінок; вміст В лімфоцитів (CD3-CD19+) був порушений у 28 (26,2%) хворих, в тому числі у 12 (26,7%) чоловіків і у 16 (25,8%) жінок; ЦІК дрібні були підвищені у 31 (29%) хворих, в тому числі у 14 (31,1%) чоловіків и 17 (27,4%) жінок.

Таким чином, виявлені зміни біохімічних показників периферичної крові у обстежених хворих, зміни імунних показників, які є наслідком попередніх первинних факторів дебюту вітиліго [67, 154, 167, 176, 191], які були виявлені у всіх включених в дослідження хворих на вітиліго, потребують проведення їх подальшого ретельного дослідження з метою покращення допомоги хворим на вітиліго [20, 21, 34, 38, 111, 201].

Для ілюстрації наводимо власні клінічні спостереження.

Клінічний випадок №1.

Хвора Л., 1980 р.н. Скарги на появу білих плям на передній поверхні живота, в області очей, на обох ліктях. Хворіє протягом 15 років, коли після стресу вперше помітила зміну кольору шкіри без суб'єктивних відчутті в області лівого ліктя. В подальшому ділянка повільно збільшувалася в розмірах, стали з'являтися нові подібні вогнища в області другого ліктя та колін. Протягом 15 років висипання жодного разу не регресували повністю. Деяке поліпшення спостерігалось в літню пору. Вперше за медичною допомогою звернулась у 2008 році (через 6 років від початку захворювання). Під час обстеження був виявлений аутоімунний тиреоїдит та ендокринологом призначений L-тироксін, який пацієнтка отримувала протягом 3-х років. Потім самостійно припинила прийом препарату. З приводу вітиліго за призначенням дерматолога протягом декількох років курсами застосовувала зовнішньо Елоком крем і UVB фототерапію без

істотного ефекту. Останнє загострення – 18 місяців тому, коли після сильного стресу відзначила появу нових вогнищ навколо рота і навколо очей, у зв'язку з чим звернулася за медичною допомогою в Інститут пластичної хірургії Віртус.

При огляді – II фототип шкіри за Фітцпатриком, патологічний процес мав розповсюджений характер и локалізувався на кистях, ліктях, колінах, передній поверхні живота, навколо очей і рота. Висипання були представлені депігментованими плямами ярко-білого кольору розміром від 2×2 см до 8×10 см. Структура шкіри в ділянках була не змінена. Чутливість не порушена. Пушкові волосся також депігментовані. Індекс VASI – 8%, індекс VIDA – 0 степеню, індекс DLQI – 9 балів. При дерматоскопії: пігментний компонент був відсутній (0 балів), судинний компонент був в вигляді поодиноких телеангіоектазій (1 бал). При УЗД шкіри: товщина епідермісу – 0.85мм, товщина дерми – 3.15мм. На доплер судин шкіри: об'ємна швидкість кровотоку – 0,06 мл/см^3/хв.

При обстеженні у загальному аналізі крови від 8.04.2019р.: еритроцитів – 4,2×10^{12}/л, тромбоцитів – 210×10^9/л, лейкоцитів – 6,8×10^9/л, ШОЕ – 8мм/год; формула крови без змін; в біохімічному аналізі крови від 8.04.2019р.: АСТ – 29,8 Од/л, АЛТ – 19,76 Од/л, ГГТ – 14,9 Од/л, ЛФ – 52 Од/л, Білірубін загальний – 11,3 мкмоль/л, Білірубін прямий – 2,5 мкмоль/л; в дослідженні гормонального профіля щитоподібної залози від 15.04.2019р: ТТГ – 2,1 мкМО/мл (норма: 0,27-4,2 мкМО/мл), T_3 вільний – 3,3 пг/мл (норма: 2,0-4,4 пг/мл), T_4 вільний – 1,16 нг/дл (норма: 0,93-1,7 нг/дл), АТПО – 112 МО/мл (норма: до 34,0 МО/мл); в комплексній імунограммі від 15.04.2019р: NK клітини (CD3-CD56+) – 18,9% (тренд змін: N), Т-лімфоцити (CD3+CD19-) – 66,6 % (тренд змін: N), В-лімфоцити (CD3-CD19+) – 11,5% (тренд змін: N), ЦІК дрібні – 173 опт.од (тренд змін: ↑).

Панч-біопсія проведена з попередньою інформованою згодою хворої з вогнища ураження в області лівого ліктя. При гістологічному дослідженні: епидерміс інтактний; в дермі спостерігалась мізерна периваскулярна ліфогістіоцитарна інфільтрація; при фарбуванні на Melan A визначалась негативна реакція в клітках епідермісу; при фарбуванні на S100 визначалась

позитивна реакція в макрофагах дерми; при фарбуванні на CD3 визначалась позитивна реакція в Т-лімфоцитах, розташованих периваскулярно; також визначалась позитивна реакція в Т-лімфоцитах на CD4 і CD8, при цьому CD8 було більше за CD4.

При УЗД органів малого таза та органів черевної порожнини – патології не виявлено. При УЗД щитоподібної залози – незначне збільшення, в центральній частині лівої долі – ізоехогенне утворення правильної округлої форми, з чітким рівним контуром, розміром 6,5×5 мм (кіста). При консультації ендокринолога встановлений діагноз: Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз. Призначено Ендомар по 1 капсулі в день на 2 місяці. Гінекологічний анамнез: менархе з 16 років, пологи – 1, аборти – 2. Протягом останніх двох років відзначає порушення менструального циклу, часті відчуття жару і приливів. За консультації гінеколога-ендокринолога встановлений діагноз: Клімактеричний синдром, легкого ступеню. Призначена гомеопатична корекція та седативні препарати, рекомендовано спостереження в динаміці.

За результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження встановлено діагноз: Вітиліго, генералізована форма, змішаний тип, стабільна стадія. Супутні захворювання: Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз. Клімактеричний синдром, легкого ступеню вираженості.

Особливістю даного випадка є те, що фактором дебюту, рецидиву та погіршення перебігу вітиліго були стрес і, можливо, індуковані ендокринні порушення (Аутоімунний тиреоїдит, Клімактеричний синдром), які могли обумовити підвищення циркулюючих ІК и вплинути на імунологічні зміни в дермі, та контроль за меланогенезом. Даний випадок ілюструє необхідність міждисциплінарної взаємодії і лікування виявленої патології для підвищення ефективності терапевтичних можливостей.

Клінічний випадок №2.

Хвора К., 1998 р.н. Скарги на появу білих плям в області колін. Хворіє протягом двох років, коли під час вагітності після незначної травми в області колін (вдарилася при падінні) вперше помітила зміну кольору шкіри в області

обох колін. Порушення цілісності шкіри не було. Висипання суб'єктивно не турбували. За медичною допомогою не зверталась. Влітку після перебування на сонці пігмент відновився повністю и через 2 місяці після незначної травматизації (сидіння за комп'ютерним столом) знову з'явилися вогнища депігментації шкіри, які стали повільно збільшуватися, у зв'язку з чим звернулась до ІПХ Віртус.

При огляді – ІІІ фототип шкіри за Фітцпатриком, патологічний процес був симетричний і локалізувався на колінах. Висипання були представлені депігментованими плямами яскраво-білого кольору розміром 10×12 см. Структура шкіри в вогнищах була не змінена, чутливість не порушена. Пушкове волосся також було депігментоване. Індекс VASI – 5 %, індекс VIDA – +1 ступінь, індекс DLQI – 7 балів. При дерматоскопії: пігментний компонент був відсутній (0 балів), судинний компонент був у погляді поодиноких телеангіоектазій (1 бал). При УЗД шкіри: товщина епідермісу – 0.92мм, товщина дерми – 2.78мм. На доплер судин шкіри: об'ємна швидкість кровотоку – 0,08 мл/см^3/хв.

При обстеженні у загальному аналізі крови від 12.08.2019р.: еритроцитів – 4.4×10^{12}/л, тромбоцитів – 250×10^9/л, лейкоцитів – 7.2×10^9/л, СОЭ – 5мм/час; формула крови без змін; в біохімічному аналізі крові від 12.08.2019р: АСТ – 27 Од/л, АЛТ – 21 Од/л, ГГТ – 28 Од/л, ЛФ – 87 Од/л, Білірубін загальний – 12,9мкмоль/л, Білірубін прямий – 4,7 мкмоль/л; у дослідженні гормонального профілю щитоподібної залози від 12.08.2019р: ТТГ – 1,8 мкМО/мл (норма: 0,27-4,2 мкМО/мл), Т3 вільний – 2,3 пг/мл (норма: 2,0-4,4 пг/мл), Т4 вільний – 1,4 нг/дл (норма: 0,93-1,7 нг/дл), АТПО – 12 МО/мл (норма: до 34,0 МО/мл); у комплексній імунограммі від 12.08.2019р: NK клітини (CD3-CD56+) – 13,9% (тренд змін: N), Т-лімфоцити (CD3+CD19-) – 58,2% (тренд змін: N), В-лімфоцити (CD3-CD19+) – 12,5% (тренд змін: N), ЦІК дрібні – 158 опт.од. (тренд змін: N).

Панч-біопсія проведена з попередньою інформованою згодою хворої з вогнища ураження в області правого коліна. При гістологічному дослідженні: в епидермісі без змін; в дермі – скудна периваскулярна ліфогістіоцитарна

інфільтрація; при фарбуванні на Melan A визначалась негативна реакція в клітках епідермісу; при фарбуванні на S100 визначалась позитивна реакція в макрофагах дерми; при фарбуванні на CD3 визначалась позитивна реакція в Т-лімфоцитах, розташованих периваскулярно; також визначалась позитивна реакція в Т-лімфоцитах на CD4 и CD8, при цьому CD8 було більше, ніж CD4.

При УЗД органів малого таза, органів черевної порожнини та щитоподібної залози – патології не виявлено. Гінекологічний анамнез: менархе з 13 років, пологи – 1, аборти – 0. За результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження встановлено діагноз: Вітиліго, локальна форма, вогнищевий тип, стабільна стадія.

Особливістю даного випадка є те, що першого разу вітиліго виникло як ізоморфна реакція (на травму) на фоні гормональних змін, пов'язаних з вагітністю, в подальшому – рецидив після тривалого механічного подразнення (по типу ізоморфної реакції Кебнера) при відсутності супутньої патології при клініко-лабораторному і клініко-інструментальному обстеженні, але дещо підвищених циркулюючих ІК та порушенні меланогенезу при гістологічному дослідженні.

Висновки до розділу 3

Таким чином, порівняльний гендерний клініко-епідеміологічний аналіз особливостей вітиліго у досліджуваної групи пацієнтів дозволив виявити наступне:

В наших спостереженнях переважали особи активного працездатного і репродуктивного віку (19-49 років) – 86 (80,4 %) хворих. У переважної кількості хворих вік дебюту був до 19 років – 55 (51,4%). Серед причинних факторів у хворих на вітиліго найбільш часто був стрес у 48 (44,9%) хворих, в тому числі у 23 (51,1%) чоловіків і 25 (40,3%) жінок, однак статистично це не підтверджено (p=0,326). Гормональні порушення передували дебюту вітиліго у 17 (15,9%) хворих, достовірно чаще у жінок, ніж у чоловіків – 15 (24,2%) і 2 (4,4%) хворих відповідно (p=0,007). Стабільна стадія вітиліго на початок

дослідження була у 98 (91,6%) хворих, в тому числі у 41 (91,1%) чоловіків і 57 (91,9%) жінок, хворих на вітиліго. Репігментація спостерігалась лише у 9 (8,4%) хворих, в тому числі у 4 (8,8%) чоловіків і 5 (8,1%) жінок, хворих на вітиліго. Статистично достовірної різниці між хворими чоловіками та жінками у стадії захворювання виявлено не було.

Аналіз клінічних особливостей виявив перевагу генералізованих форм вітиліго – у 78 (72,9%) хворих, в тому числі у 33 (73,3%) чоловіків і 45 (72,6%) жінок. Серед генералізованих форм вітиліго переважав акрофаціальний тип – у 31 (39,7%) хворих, в тому числі у 14 (42,4%) чоловіків та 17 (37,8%) жінок. Наступним по частоті був змішаний тип генералізованої форми вітиліго, виявлений у 28 (35,9%) хворих, в тому числі у 17 (37,8%) жінок та 19 (33,3%) чоловіків. Локальна форма вітиліго встановлена у 29 (27,1%) хворих, в тому числі у 17 (27,4%) жінок та 12 (26,7%) чоловіків. Серед локальних форм переважав вогнищевий тип – у 18 (62,1%) хворих, в том числі у 11 (64,7%) жінок та 7 (58,3%) чоловіків. Статистично достовірної різниці між хворими чоловіками та жінками у формі та типі захворювання не виявлено.

При оцінці поширеності вітиліго та ступеню пігментації вогнищ, оцінці прогресування захворювання, впливу вітиліго на якість життя в наших спостереженнях не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі хворих за індексом VASI, VIDA та DLQI між чоловіками та жінками. Медіана індекса VASI для чоловіків склала 7, при IQR [3,00; 11,00], а для жінок – 6,5 [2,00; 10,00]. У переважної кількості хворих на вітиліго – 98 (91,6%) хворих, в тому числі у 41 (91,9%) чоловіків і 57 (91,9%) жінок на момент включення у дослідження прогресування дерматозу було відсутнє протягом останніх 12 місяців (індекс VIDA – «0» ступінь). Медіана індекса DLQI і для чоловіків і для жінок склала 6 (помірний вплив на життя хворих), при IQR [5; 11] (тобто у 25 - 75% всієї виборки вплив на якість життя був від незначного до великого).

Супутня патологія виявлена у 62 (57,9%) хворих на вітиліго, серед яких переважали захворювання щитоподібної залози у 21 (19,6%) хворих, в тому числі у 9 (20%) чоловіків і 12 (19,4 %) жінок (p=1). Патологія органів черевної

порожнини встановлена у 19 (17,8%) хворих, в тому числі у 10 (22,2%) чоловіків і 9 (14,5%) жінок (p=0,318). Статистично достовірна гендерна різниця у супутньої патології не виявлена.

Аналіз трендів змін загального аналізу крові у хворих на вітиліго, біохімічних показників не виявив достовірних гендерних відмінностей. Виявлені тренди змін гормонів щитоподібної залози, імунологічних показників у хворих на вітиліго, відображали аутоімунні зміни, які можуть грати роль в порушеннях меланогенезу и сприяти дебюту і розвитку вітиліго. ЦІК дрібні були підвищені у 31 (29%) хворих, порушеними показники NK клітин (CD3-CD56+) були у 22 (21,2%) хворих, вміст цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) було порушено у 26 (24,3%) хворих, ці порушення носили різноплановий характер і потребують подальших досліджень.

Виявлені зміни обґрунтовують необхідність комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих на вітиліго до початку реалізації лікувально-профілактичних програм впливу.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [20] Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС. Власний досвід застосування клітинних технологій у комплексній терапії стабільної форми вітиліго. Укр Журн Дерматол, Венерол, Косметол. 2017;(1):70-5.
2. [201] Tsepkolenko V, Tsepkolenko A, Karpenko K. Up-to-date combined therapy of stable vitiligo. Personal experience. Aesthetic Med. 2017;1(3):35-9.
3. [104] Tsepkolenko V, Karpenko K. Combined treatment of stable vitiligo using cell technologies. In: Adstract book 24th World Congress of Dermatology; 2019 June 10-15; Milan. Milan; 2019, p. 1.
4. [200] Tsepkolenko V, Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Med. 2023;9(1):e2023004. doi: 10.57662/am.v9i1.14730.

5. [17] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні й імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго. Art Med. 2020;15(3):160-6. doi: 10.21802/artm.2020.3.15.160.
6. [19] Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго [Інтернет]. Патент України на винахід No 116071. 12 Травень 2018. 5 с. Доступно на: https://uapatents.com/5-99068-sposib-kompleksnogo-likuvannya-stabilnogo-vitiligo.html.

РОЗДІЛ 4
БІОФІЗИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНОЇ ШКІРИ У ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО

Проведена комплексна оцінка дерматоскопічних, біофізичних (гідратація) и змін при УЗД шкіри, в тому числі з доплерографією судин шкіри виявила зміни у всіх хворих на вітиліго.

Оцінці показників гідратації та шкірного кровотоку у хворих до початку лікування передувала оцінка нормальності розподілу даних по статі за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка, при якому показник підпорядковується нормальному закону у випадках, коли p-рівень значення статистики Шапіро-Уілка перевищував 5%. Результати продемонстрували, що у нашому випадку показники об'ємної швидкості кровотоку не підпорядковуються нормальному закону розподілу (p<0,05), а показники гідратації - підпорядковуються (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Оцінка відповідності показників гідратації та об'ємної швидкості кровотоку до лікування нормальному закону розподілу по статі, (n=107)

Показники	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)	
	W	*p*	*W*	*p*
Гідратація, у.о.	0,954	0,072	0,978	0,339
Об'ємна швидкість кровотоку, мл/см^3/хв	0,913	0,002	0,919	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При оцінці біофізичних показників гідратації та шкірного кровотоку у всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування виявили, що гідратація становила 36,0 [29,0; 48,0] у.о., а об'ємна швидкість кровотоку - 0,07 [0,06; 0,09] мл/см^3/хв.

При порівнянні цих показників по статі до початку лікування виявили, що у чоловіків гідратація становила 38,67±12,61 у.о., а у жінок 38,23±13,73 у.о., достовірної різниці між групами виявлено не було (p=0,866); об'ємна швидкість

кровотоку і у чоловіків і у жінок становила - 0,07 [0,06; 0,09] мл/см^3/хв, не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,944) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники гідратації та об'ємної швидкості кровотоку у хворих на вітиліго, (n=107)

Показник	Всі пацієнти (n=107)	Чоловіки (n=45)	Жінки (n=62)	p*
Гідратація, у.о., (M±SD)	38,41±13,21	38,67±12,61	38,23±13,73	0,866
Об'ємна швидкість кр., мл/см^3/хв, (M[IQR])	0,07[0,06;0,09]	0,07[0,06;0,09]	0,07[0,06;0,09]	0,944

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

При дослідженні трендів змін показників гідратації як одного із головних параметрів бар'єрної функції шкіри не було виявлено достовірної різниці (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 4.3). У більшості хворих на вітиліго виявлено зниження гідратації – у 62 (57,9%) хворих, в тому числі у 26 (57,8%) чоловіків і у 36 (58,1%) хворих на вітиліго жінок. Лише у 45 (42,1%) хворих на вітиліго показники гідратації шкіри були в межах гендерних та вікових норм, в тому числі у 19 (42,2%) чоловіків і 26 (41,9%) жінок.

Таблиця 4.3

Тренди змін гідратації в вогнищах ураження у обстежуваних хворих

Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіки (n=45)		Жінки (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
↑	0	0	0	0	0	0	1
N	45	42,1	19	42,2	26	41,9	
↓	62	57,9	26	57,8	36	58,1	

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Особливий інтерес представляв аналіз трендів змін шкірного кровотоку в вогнищах уражень у обстежуваних хворих за результатами доплерографії судин мікроциркуляторного русла дерми (табл. 4.4), однак, не було виявлено достовірної різниці змін шкірного кровотоку (p = 0,93) між чоловіками та жінками. Збереженим в межах референтних показників шкірний кровоток був

у 87 (81,3%) хворих на вітиліго, в тому числі у 36 (80%) хворих чоловіків і 51 (82,3%) хворих жінок. Зниження показників шкірного кровотоку було у 13 (12,2%) хворих, в тому числі у 6 (13,3%) хворих на вітиліго чоловіків і 7 (11,3%) хворих жінок. Підвищений шкірний кровоток в вогнищах уражень був у 7 (6,5%) хворих, в тому числі у 3 (6,7%) хворих чоловіків і у 4 (6,5%) хворих на вітиліго жінок.

Таблиця 4.4

Тренди змін шкірного кровотоку в вогнищах ураження у обстежуваних хворих за результатами доплерографії

Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
↑	7	6,5	3	6,7	4	6,5	0,930
N	87	81,3	36	80,0	51	82,3	
↓	13	12,2	6	13,3	7	11,3	

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

При аналізі дерматоскопічних ознак не було виявлено статистично достовірної різниці судинної ознаки в вогнищах ураження (p=0,709) між чоловіками та жінками (табл. 4.5). Виражені судинні зміни в наших спостереженнях були відсутні, помірної вираженості (2 бали) судинна ознака була лише у 2 (1,9%) хворих, тільки у жінок – 2 (3,2%). Незначно виражена (1 бал) судинна ознака була у 37 (34,6%) хворих, в тому числі у 16 (35,6%) чоловіків і 21 (33,9%) жінок, хворих на вітиліго. Судинна ознака була відсутня в вогнищах вітиліго у 68 (63,6%) хворих, в тому числі у 29 (64,4%) чоловіків і 39 (62,9%) жінок, хворих на вітиліго.

Нерізко виражена судинна дерматоскопічна ознака (1 бал) характеризувалась наявністю поодиноких судин у вигляді судинних гілочок або крапкових судин, легка лівидність на площі, менше 20%. При помірній вираженості судинної дерматоскопічної ознаки (2 бали) були від поодиноких до окремих судинних гілочок та крапкових судин, незначна лівидність, що займає понад 20%, але не більше 30% площі вогнища.

Таблиця 4.5

Судинна ознака при дерматоскопічному дослідженні в вогнищах ураження у обстежуваних хворих

Судинна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	68	63,6	29	64,4	39	62,9	0,709
1	37	34,6	16	35,6	21	33,9	
2	2	1,9	0	0	2	3,2	
3	0	0	0	0	0	0	

Примітка:* - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

Пігментна дерматоскопічна ознака проявлялася різного ступеню вираженості періфолікулярною пігментацією або депігментацією, редукованою пігментною сіткою або її відсутністю, зіркоподібною депігментацією, депігментованими глобулами або крапками, лейкотрихією, маргінальною гіперпігментацією (рис. 4.1; 4.2).

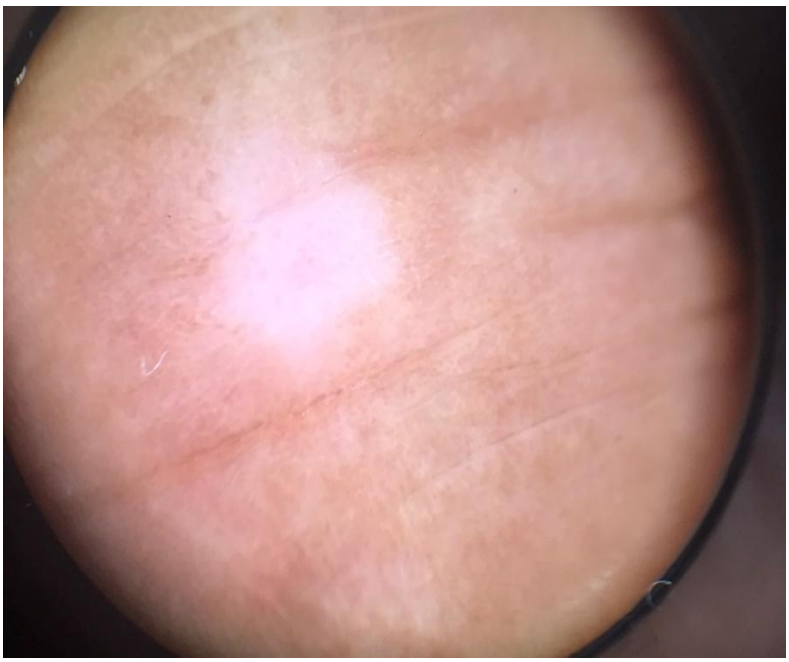

Рис. 4.1 Хвора С., 59 р., амбулаторна карта № 071 від 7.11.2019 р. Діагноз: Вітиліго, локальна форма, вогнищевий тип, стабільна стадія. Індекс VASI – 1,5 %, індекс VIDA – 0 ступінь, індекс DLQI – 7 балів. Дерматоскопічно: депігментовані глобули, періфокальна депігментація, редукована пігментна сітка (пігментна дерматоскопічна ознака – 1 бал); лівидність до 20% площі, поодинокі крапкові судини (судинна дерматоскопічна ознака – 1 бал).

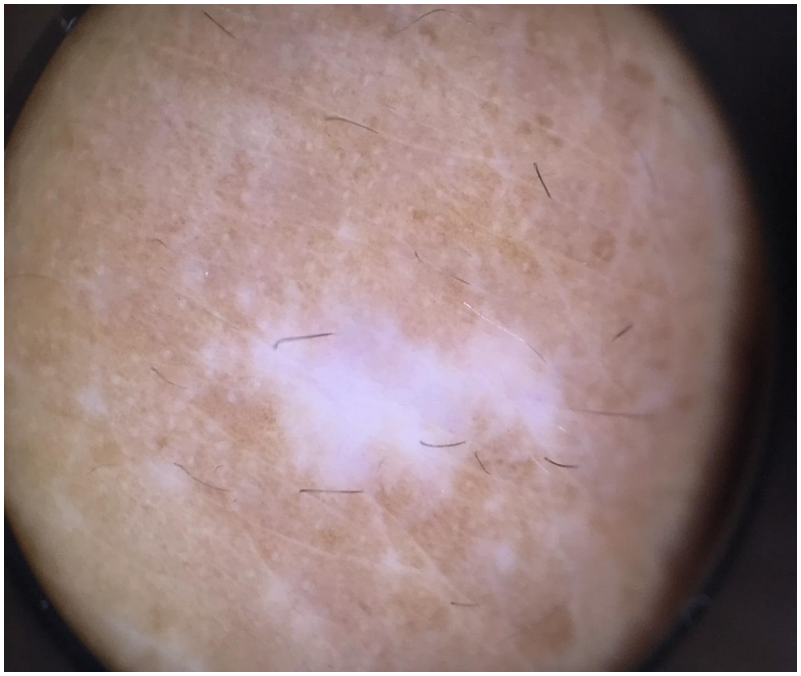

Рис. 4.2 Хвора А., 38 л., амбулаторна карта № 411 від 2.08.2017р. Діагноз: Вітиліго, генералізована форма, змішаний тип, стабільна стадія. Індекс VASI – 8 %, індекс VIDA – 0 ступінь, індекс DLQI – 11 балів. Дерматоскопічно: перифолікулярна депігментація, депігментовані крапки, лейкотрихія, маргінальна гіперпігментація (пігментна дерматоскопічна ознака – 1 бал); ливидность 20% площади, поодинокі крапкові судини (судинна дерматоскопічна ознака – 1 бал).

При аналізі дерматоскопічних ознак не було виявлено статистично достовірної різниці пігментної ознаки в вогнищах ураження (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Пігментна ознака при дерматоскопічному дослідженні в вогнищах ураження у обстежуваних хворих

Пігментна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	99	92,5	42	93,3	57	91,9	1
1	8	7,5	3	6,7	5	8,1	
2	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

Пігментна ознака в вогнищах вітиліго до початку терапії повністю була відсутня у 99 (92,5%) хворих, в тому числі у 42 (93,3%) хворих чоловіків і 57 (91,9%) жінок. Незначно виражена пігментна ознака була у 8 (7,5%) хворих, в тому числі у 3 (7,6%) чоловіків и 5 (8,1%) хворих на вітиліго жінок.

Аналіз оцінки дерматоскопічної пігментної ознаки дозволяє зробити висновок про неповноцінність меланогенезу, пов'язаному з недостатньою кількістю меланоцитів в вогнищах ураженої вітиліго шкіри, або їх функціональну неповноцінність, що веде к прогресуванню перебігу вітиліго, а дослідження цих змін в динаміці може відображати прогресування або стабілізацію процесу при стадійному перебігу дерматозу.

Ультразвукові дослідження шкіри при вітиліго раніше були висвітлені лише в поодиноких роботах [45, 107, 163, 217]. У той же час оцінка змін товщини епідермісу та дерми можуть бути використані як прогностичні фактори відповідної реакції на терапію. Зараз методики УЗД шкіри продовжують удосконалюватися і все частіше використовуються в клінічній дерматології [28, 49, 134, 150, 194].

При аналізі трендів змін ознак ультразвукового дослідження в вогнищах ураження у обстежуваних хворих не було виявлено достовірної статистичної різниці у товщині епідермісу (p=0,955) між чоловіками та жінками (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Тренди змін ознак ультразвукового дослідження в вогнищах ураження у обстежуваних хворих

Ознака	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Товщина епідермісу	↑	21	19,6	8	17,8	13	21,0	0,955
	N	72	67,3	31	68,9	41	66,1	
	↓	14	13,1	6	13,3	8	12,9	
Товщина дерми	↑	13	12,1	4	8,9	9	14,5	0,677
	N	88	82,2	39	86,7	49	79,0	
	↓	6	5,6	2	4,4	4	6,5	

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

У наших дослідженнях в межах референтних значень товщина епідермісу була у переважної кількості хворих на вітиліго – у 72 (67,3%) хворих, в тому числі у 31 (68,9%) чоловіків і 41 (66,1%) жінок. Зміненими показники товщини епідермісу були у 35 (32,7%) хворих на вітиліго, в тому числі у 14 (31,1%) хворих чоловіків і у 21 (33,9%) хворих жінок. У 21 (19,6%) хворих на вітиліго епідерміс був потовщений, в тому числі у 13 (21%) жінок та 8 (17,8%) чоловіків. Витонченим епідерміс був у 14 (13,1%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – у 6 (13,3%) і у 8 (12,9%) хворих відповідно.

При аналізі трендів змін товщині дерми в вогнищах ураження не було виявлено достовірної статистичної різниці (p=0,677) між чоловіками та жінками. Нормальними показники товщини дерми були у 88 (82,2%) хворих, в тому числі у 39 (86,7%) чоловіків і 49 (79%) хворих на вітиліго жінок. Зміненими ультразвукові параметри товщини дерми були у 19 (17,8%) хворих, в тому числі у 6 (13,3%) хворих чоловіків і у 13 (20,9%) хворих на вітиліго жінок. Збільшеною товщина дерми відзначалась у 13 (12,1%) хворих на вітиліго, в тому числі у 9 (14,5%) жінок та 4 (8,9%) чоловіків. Зниженою товщина дерми була у 6 (5,6%) хворих, в тому числі у 4 (6,5%) жінок та 2 (4,4%) чоловіків.

Виявлені зміни біофізичних параметрів ураженої шкіри у хворих відображають комплексні порушення її функціонування, які можуть впливати на повноцінність меланогенезу, а оцінка цих змін в динаміці – може бути корисною для оптимізації режиму лікування хворих на вітиліго [3, 6, 16].

Висновки до розділу 4

Таким чином, проведені комплексні біофізичні дослідження ураженої шкіри дозволяють зробити наступні висновки:

У 62 (57,9%) хворих на вітиліго виявлено зниження гідратації шкіри.

Помірно виражена судинна дерматоскопічна ознака, яка проявляється поодинокими і окремими судинними гілочками і крапковими судинними глобулами, незначною лівидністю, що займає до 30% площі вогнища, виявлена

лише у 2 (1,9%) хворих, тільки у жінок – у 2 (3,2%) хворих, однак статистична достовірність не виявлена.

Встановлено, що у 99 (92,5%) хворих на вітиліго до початку терапії пігментна дерматоскопічна ознака в вогнищах вітиліго була відсутня повністю.

УЗ дослідження шкіри позволили виявити зміни товщини епідермісу у 35 (32,7%) хворих на вітиліго; зміни товщини дерми – у 19 (17,8%) хворих.

Доплерографія судин мікроциркуляторного русла дерми виявила зниження показників шкірного кровотоку у 13 (12,2%) хворих. Підвищеним шкірний кровоток в вогнищах вітиліго був у 7 (6,5%) хворих.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [6] Карпенко КС. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго. В: Збірник XXVIII міжнародної науково практичної конференції молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О.Валяшка; 2021 Берез 18-19; Харків. Харків; 2021, с. 342-3.
2. [3] Карпенко К. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль, с. 120-1.
3. [16] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматол Венерол. 2023;1(99):20-4. doi: 10.33743/2308-1066-2023-1-20-24.

РОЗДІЛ 5
ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ УРАЖЕНОЇ ШКІРИ У ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО

5.1 Гістологічні і імуногістохімічні особливості ураженої шкіри у хворих на вітиліго до лікування

Проведено морфологічні, імунногістохімічні і морфометричні дослідження ураженої шкіри у 107 хворих на вітиліго. Дослідження включало аналіз різних гістологічних характеристик, таких як стан епідермісу та дерми, з метою визначення особливостей ураження шкіри при цьому захворюванні. У всіх досліджуваних матеріалах структура шкіри мала звичайні характеристики та інтактний епідерміс. У підлеглій дермі периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати слабо або не різко виражені спостерігались у всіх обстежуваних зразках (рис. 5.1; 5.2).

Зазначені дані підтверджують гіпотезу про відсутність значних запальних процесів в уражених ділянках шкіри у хворих на вітиліго. При гендерному аналізі особливостей гістологічних змін можна відмітити, що помірно виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат спостерігався у 23 (37,1%) жінок та 15 (33,3%) чоловіків, а слабо виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат спостерігався у 30 (66,7%) чоловіків та 39 (62,9%) жінок. Проте, статистично достовірної різниці між чоловіками та жінками виявлено не було (p=0,838) (табл. 5.1). Отримані результати свідчать про те, що гендер не є визначальним фактором у розвитку запальних реакцій шкіри при вітиліго.

Таблиця 5.1

Лімфогістіоцитарний інфільтрат у хворих на вітиліго в залежності від статі

Лімфогістіоцитарний інфільтрат	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
- відсутній	0	0	0	0	0	0	0,838
- слабо виражений	69	64,5	30	66,7	39	62,9	
- помірновиражений	38	35,5	15	33,3	23	37,1	
- різко виражений	0	0	0	0	0	0	

Примітка:* - p-значення між групою жінок та групою чоловіків

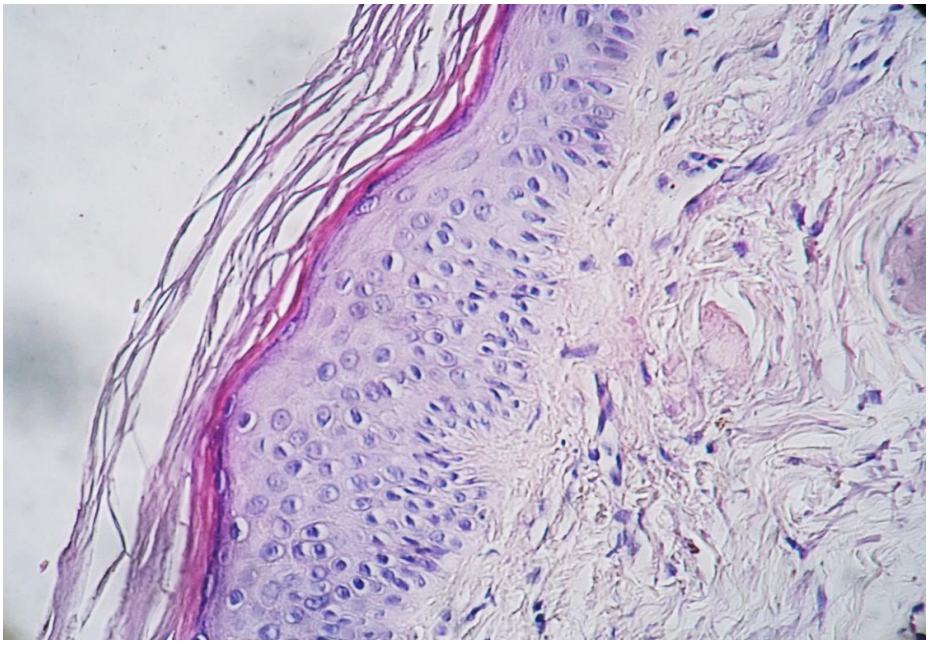

Рис. 5.1 Хворий А., 38 р., амб. к. № 411 від 2.08.2019 р. Діагноз: Вітиліго, генералізована форма, змішаний тип, стабільна стадія. Індекс VASI – 8 %, індекс VIDA – 0 ступінь, індекс DLQI – 11 балів. До лікування: епідерміс інтактен, дермо-епідермальна межа збережена, у дермі – слабо виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат. Забарвлення гематоксилін-еозин, зб.: х10.

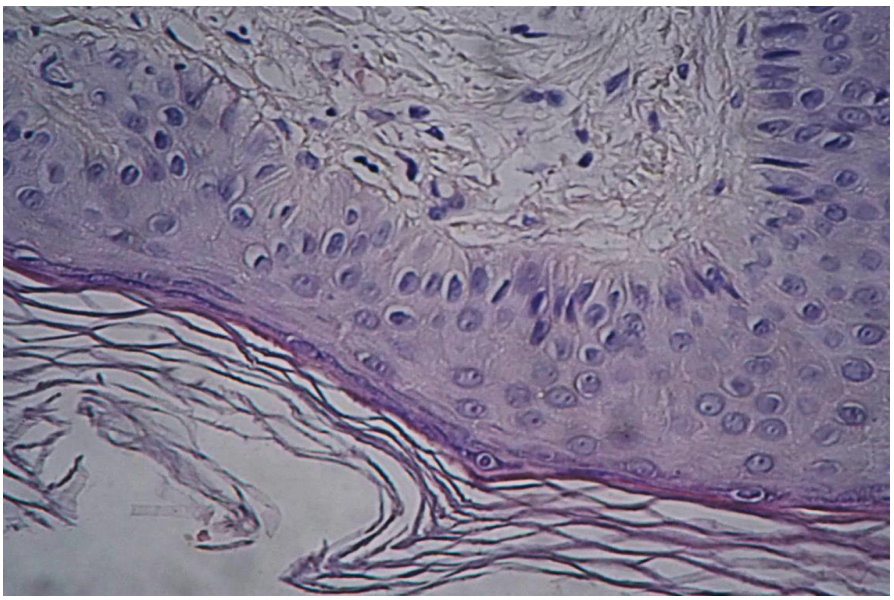

Рис. 5.2 Хвора С., 59 л., амб. к. № 071 від 7.11.2019 р. Діагноз: Вітиліго, локальна форма, вогнищевий тип, стабільна стадія. Індекс VASI – 1,5 %, індекс VIDA – 0 ступінь, індекс DLQI – 7 балів. До лікування: епідерміс без особливостей, дермо-епідермальна межа збережена, у дермі – помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксилін-еозин, зб.: х20.

При звичайному фарбуванні гематоксилін-еозином меланоцити не виявлялись. При фарбуванні по Мелан-А меланоцити в базальному шарі епідермісу були повністю відсутні в 107 (100%) спостереженнях, з них у всіх 45 (100%) чоловіків і у всіх 62 (100%) жінок. При використанні фарбування на S100 позитивна реакція в дендритичних клітинах відзначена у 34 (31,8%) пацієнтів, з них у 13 (28,9%) чоловіків і 21 (33,9%) жінок, але статистично це не було підтверджено. Дермо-епідермальна межа у всіх спостереженнях була збереженою.

При імуногістохімічному дослідженні при фарбуванні на CD3 клітини, позитивна реакція відзначалася лише в поодиночних або нечисленних Т-лімфоцитах, розташованих периваскулярно, в цих же зонах відзначається позитивна реакція на CD4 і CD8 Т-лімфоцити, при цьому CD4 > CD8. При проведенні імуногістохімічних реакцій на CD3 клітини (DAKO, поліклональні), позитивна реакція виявлена практично у всіх лімфоцитах дермального інфільтрату. При дослідженні на CD4 клітини (DAKO, клон 4B12), позитивна реакція виявлена в більшій частині лімфоцитів інфільтрату, в той час як при дослідженні CD8 клітин (DAKO, клон C8 / 144B), позитивна реакція виявлена лише в поодиноких клітинах дермального інфільтрату. Імунохістохімічні дослідження з використанням S100 (DAKO, поліклональні) дозволили виявити позитивну реакцію в клітинах Лангерганса, розташованих в периваскулярном інфильтраті дерми, в поодиноких клітинах інфільтрату підшкірної жирової клітковини і відсутність подібних клітин в епідермісі (рис. 5.3).

При гендерному аналізі при імуногістохімічних дослідженнях не було виявлено достовірної статистичної різниці у кількості CD3 (p=1), CD4 (p=0,805), CD8 (p=0,688) та S100 (p=0,676) між чоловіками та жінками (табл. 5.2). Звертало увагу, що CD3 (DAKO, поліклональні) істотно не відрізнялися у чоловіків і жінок. Так, кількість пацієнтів, які виявили відповідну позитивну реакцію, серед чоловіків було 43 (95,6%), серед жінок – 59 (95,2%). Позитивна реакція на CD4 (DAKO, клон 4B12) виявлена у 36 (80,0%) чоловіків і у 51 (82,3%) жінок.

Позитивна реакція на CD8 (DAKO, клон C8 / 144B) виявлена у 41 (66,1%) жінок і лише у 28 (62,2%) чоловіків. Подібна тенденція виявлялася і при використанні фарбування S100 (DAKO, поліклональні), які були виявлені у 21 (33,9%) жінок і 13 (28,9%) чоловіків.

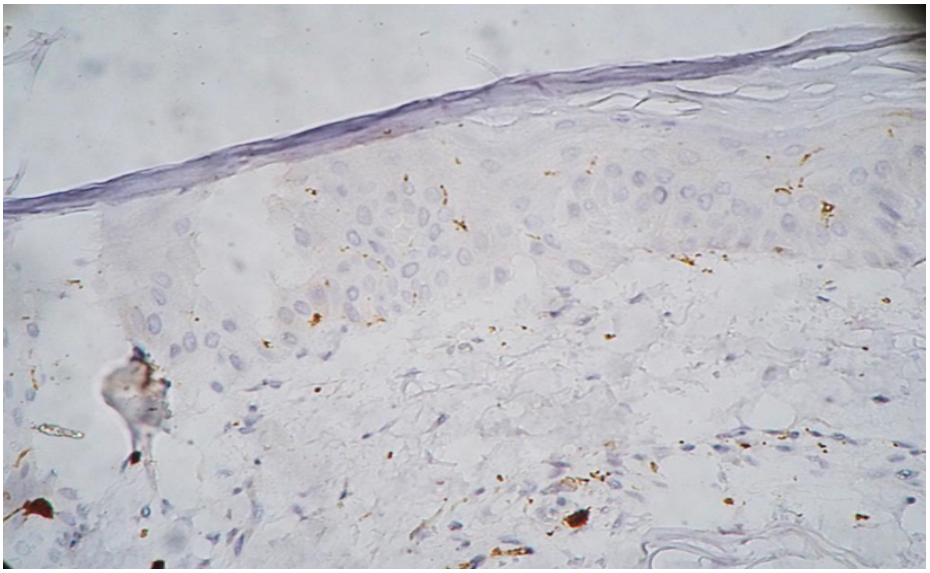

Рис. 5.3 Хвора М., 39 л., амб. к. № 112 від 6.03.2019 р. Діагноз: Вітиліго, генералізована форма, змішаний тип, стабільна стадія. Індекс VASI – 9 %, індекс VIDA – 0 ступінь, індекс DLQI – 16 балів. При імуногістохімічному дослідженні при фарбуванні на S-100: в епідермісі меланоцити не визначаються. Зб.: х10.

Таблиця 5.2

Імуногістохімічні параметри у хворих на вітиліго в обстежуваній групі

Параметр	Всі пацієнти (n=107)		Чоловіків (n=45)		Жінок (n=62)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
CD3 (DAKO, поліклональні)	102	95,3	43	95,6	59	95,2	1
CD4 (DAKO, клон 4B12)	87	81,3	36	80,0	51	82,3	0,805
CD8 (DAKO, клон C8 / 144B)	69	64,5	28	62,2	41	66,1	0,688
S100 (DAKO, поліклональні)	34	31,8	13	28,9	21	33,9	0,676
Мелан А (DAKO, клон A103)	0	0	0	0	0	0	0

Примітка:* - р-значення між групою жінок та групою чоловіків

Таким чином, проведені комплексні гістологічні та імуногістохімічні дослідження показали, що у хворих на вітиліго епідерміс без особливостей, в дермі – спостерігалися вогнищеві, переважно периваскулярні лімфогістіоцитарні

інфільтрати, характерним для яких було значне число CD3 клітин і переважання CD4 клітин над CD8 клітинами.

Використання специфічного фарбування (Мелан А, на S100) показало відсутність меланоцитів в епідермісі у всіх досліджуваних випадках, що є характерним для вітиліго, і виявлення поодиноких клітин Лангерганса в дермальному інфільтраті. Порушення співвідношення CD4 /CD8 лімфоцитів в периваскулярному дермальному інфильтраті відображає значимість імунологічних порушень у розвитку вітиліго.

5.2 Гістологічні та імуногістохімічні особливості ураженої шкіри у хворих на вітиліго після лікування

Після лікування (через 16 тижнів після початку терапії) число пацієнтів з вираженим лімфогістіоцитарним інфільтратом дерми знизилося з 38 (35,5%) хворих до 19 (16,8%) хворих, з слабо вираженим – з 69 (64,5%) хворих до 39 (36,4%) хворих. На особливу увагу заслуговує той факт, що якщо до початку терапії не було жодного пацієнта з відсутністю лімфогістіоцитарного інфільтрату дерми, то після лікування таких пацієнтів відзначено 49 (45,8%) (рис. 5.4; 5.5).

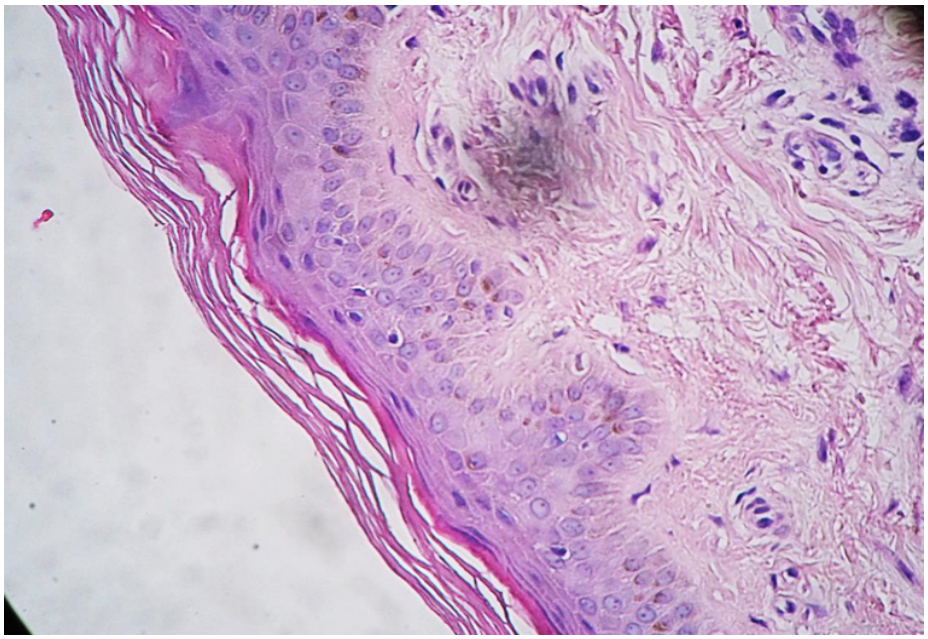

Рис. 5.4 Хворий А., 38 р., амб. к. № 411 від 2.08.2019 р. Через 16 тижнів терапії індекс VASI знизився з 8% до 2 %, індекс VIDA знизився з «0» до «-1» ступеню, індекс DLQI знизився з 11 балів до 3 балів. Гістологічно в дермі

зберігається слабо виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат. Забарвлення гематоксилін-еозин, зб.: х20.

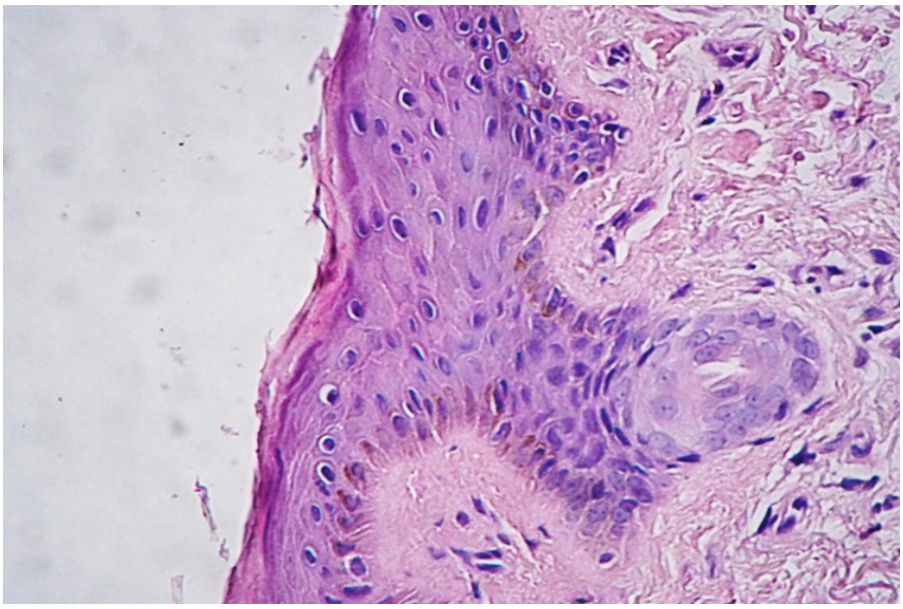

Рис. 5.5: Хвора С., 59 р., амб. к. № 071 від 7.11.2019 р. Через 16 тижнів терапії індекс VASI знизився з 1,5% до 0,5 %, індекс VIDA знизився з «0» до «-1» ступеню, індекс DLQI знизився з 7 балів до 1 балу. Зберігається слабо виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат. Забарвлення гематоксилін-еозин, зб.: х20.

Найбільш значимі зміни виявлені при проведенні імуногістохімічних реакцій. Так, фарбування за допомогою S100 (DAKO, поліклональні), виявило позитивну реакцію у всіх дендритних клітинах, як в дермі, так і в епідермісі. При фарбуванні за допомогою Мелан А (DAKO, клон А103) відзначено збереження негативної реакції.

При фарбуванні на CD3 виявлена позитивна реакція в Т-лімфоцитах, розташованих периваскулярно, виявлена позитивна реакція на CD4 і CD8 Т-лімфоцити, при цьому CD4 > CD8.

При зіставленні імуногістохімічних параметрів у хворих на вітиліго до і після лікування відзначено істотне зниження числа хворих, у яких виявляли позитивну реакцію на CD3 клітини (DAKO, поліклональні) – зі 102 (95,3%) до 81 (75,7%) хворих відповідно.

Аналогічна тенденція простежувалася і при виявленні CD4 (DAKO, клон 4B12): якщо до лікування таких хворих було 87 (81,3%), то через 16 тижнів терапії кількість таких пацієнтів зменшилася до 52 (48,6%). CD8 (DAKO, клон C8 / 144B) клітини до лікування виявляли у 69 (64,5%) хворих, після лікування – лише у 37 (34,6%) хворих.

Особливо показовими були порівняння при фарбуванні за допомогою S100 (DAKO, поліклональні), яких до лікування виявляли лише у 34 (31,8%) хворих, а після 16 тижнів терапії – у 71 (66,4%) хворих. Така ж тенденція відзначена і при іммунногістохімічному фарбуванні за допомогою Мелан А (DAKO, клон A103), яких до лікування не виявляли ні в одному із 107 спостережень, а після 16 тижнів терапії – у 45 (42,1%) хворих (рис. 5.6).

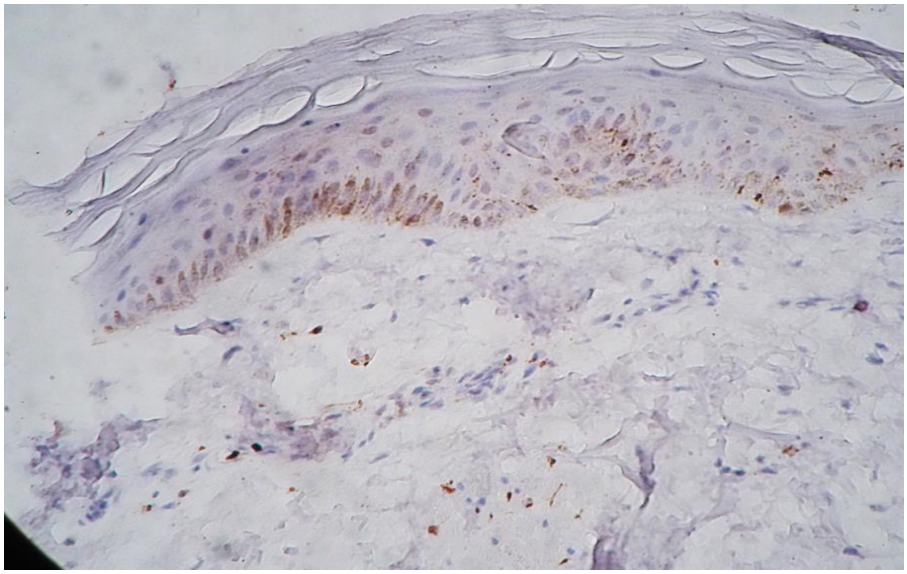

Рис. 5.6 Хвора М., 39 р., амб. к. № 112 від 6.03.2017 р. Після 16 тижнів терапії індекс VASI знизився з 9 % до 2 %, індекс VIDA знизився з «0» до «-1» ступеню, індекс DLQI знизився с 16 до 5 балів. При фарбуванні на S-100 в епідермісі відзначається значна кількість меланоцитів, зб.: х10.

Для оцінки ефективності розробленого методу лікування через 16 тижнів лікування порівняльні гістологічні і іммунногістохімічні дослідження проведені в двох групах порівняння, в тому числі основній, пацієнти якої отримували лікування за розробленою методикою з використанням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії (МКС) і аутомезоконцентрату (АМК), і групі порівняння, пацієнти якої отримували традиційне лікування (табл. 5.3, 5.4).

Помірновираженим лімфогістіоцитарний інфільтрат дерми залишався у 12 (23,5%) хворих групи порівняння і лише у 7 (12,5%) хворих основної групи (p=0,205). На особливу увагу заслуговує той факт, що через 16 тижнів лікування лімфогістіоцитарний інфільтрат дерми був відсутній у 33 (58,9%) хворих, які лікувалися за розробленою методикою з використанням МКС і АМК, достовірно частіше ніж у хворих групи порівняння - 16 (31,4%) (p=0,006) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Лімфогістіоцитарний інфільтрат у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Лімфогістіоцитарний інфильтрат:	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
- відсутній	49	45,8	33	58,9	16	31,4	0,006*
- слабо виражений	39	36,4	16	28,6	23	45,1	0,107
- помірновиражений	19	16,8	7	12,5	12	23,5	0,205
- різко виражений	0	0	0	0	0	0	0

Примітка:* - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

При порівняльному аналізі параметрів імуногістохімічних досліджень результати дослідження продемонстрували відсутність статистично достовірної різниці у кількості CD3 (p=1) та CD4 (p=0,248) між пацієнтами основної групи та групи порівняння. Так, кількість хворих, яки виявляли CD3 (DAKO, поліклональні) після лікування в основній групі знизилася до 42 (75%), в групі порівняння – до 39 (76,5%) хворих. Пацієнтів, у яких в біоптатах виявляли CD4 (DAKO, клон 4B12), в основній групі через 16 тижнів лікування було 24 (42,9%), а в групі порівняння – 28 (54,9%).

При аналізі імуногістохімічних параметрів у хворих через 16 тижнів після початку лікування виявлена статистично достовірна різниця у кількості CD8 (p= 0,014; 95%CI (1,19–7,38)), S100 (p= 0,008; 95%CI (0,12–0,77)) та Мелан А (p= 0,032; 95%CI (0,17–0,97)) між пацієнтами основної групи та групи порівняння. Так, CD8 (DAKO, клон C8 144B) клітини виявлялися у 24 (47,1%) хворих в групі порівняння і лише у 13 (23,2%) хворих основної групи (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Імуногістохімічні параметри у хворих на вітиліго в обстежуваній групі через 16 тижнів після початку лікування

Параметр	Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value	95% CI
	абс.	%	абс.	%		
CD3 (DAKO, поліклональні)	42	75,0	39	76,5	1	0,41–2,91
CD4 (DAKO, клон 4B12)	24	42,9	28	54,9	0,248	0,71–3,74
CD8 (DAKO, клон C8 / 144B)	13	23,2	24	47,1	0,014*	1,19–7,38
S100 (DAKO, поліклональні)	44	78,6	27	52,9	0,008*	0,12–0,77
Мелан А (DAKO, клон A103)	29	51,8	16	31,4	0,032*	0,17–0,97

Примітка: p-value – результат достовірності точного тесту Фішера; 95% CI – довірчий інтервал точного тесту Фішера; * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

При аналізі числа хворих, в біоптатах яких після лікування виявляли S100 (DAKO, поліклональні) відзначено, що в основній групі таких хворих було 44 (78,6%), а в групі порівняння – лише 27 (52,9%) (рис. 5.1).

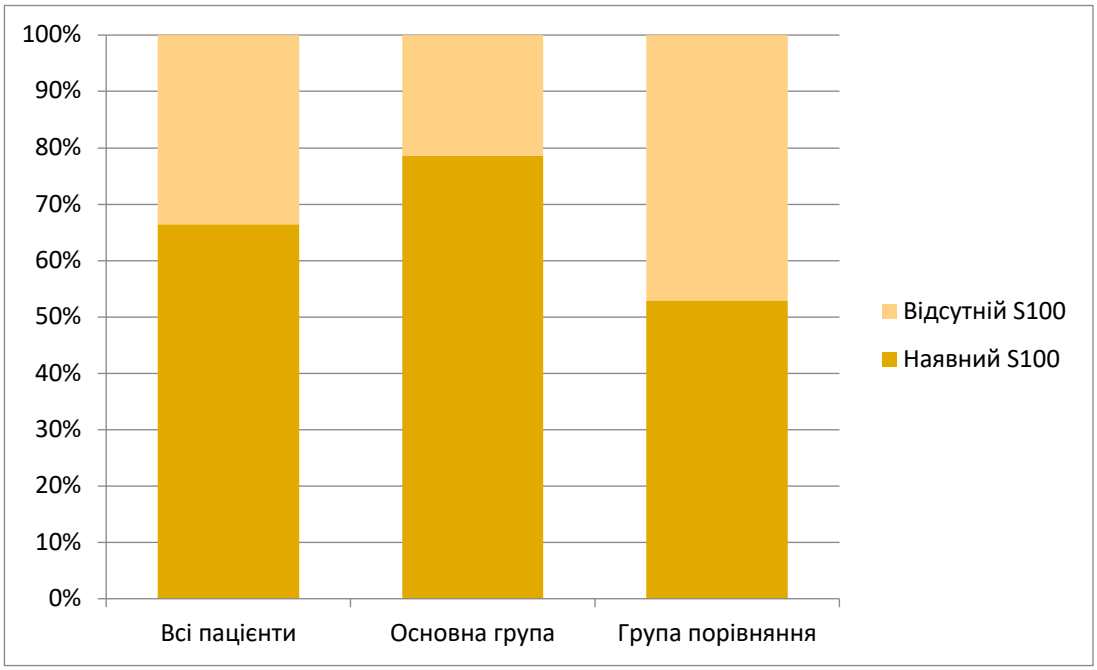

Рис. 5.7 Наявність S100 позитивних клітин у пацієнтів основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Аналіз біоптатів по Мелан А (DAKO, клон А103) показав, що до лікування їх не виявляли у жодного з 107 обстежених хворих, а після лікування – у кожного другого хворого основної групи – у 29 (51,8%) хворих, в групі порівняння лише у кожного третього – у 16 (31,4%) хворих (рис. 5.2).

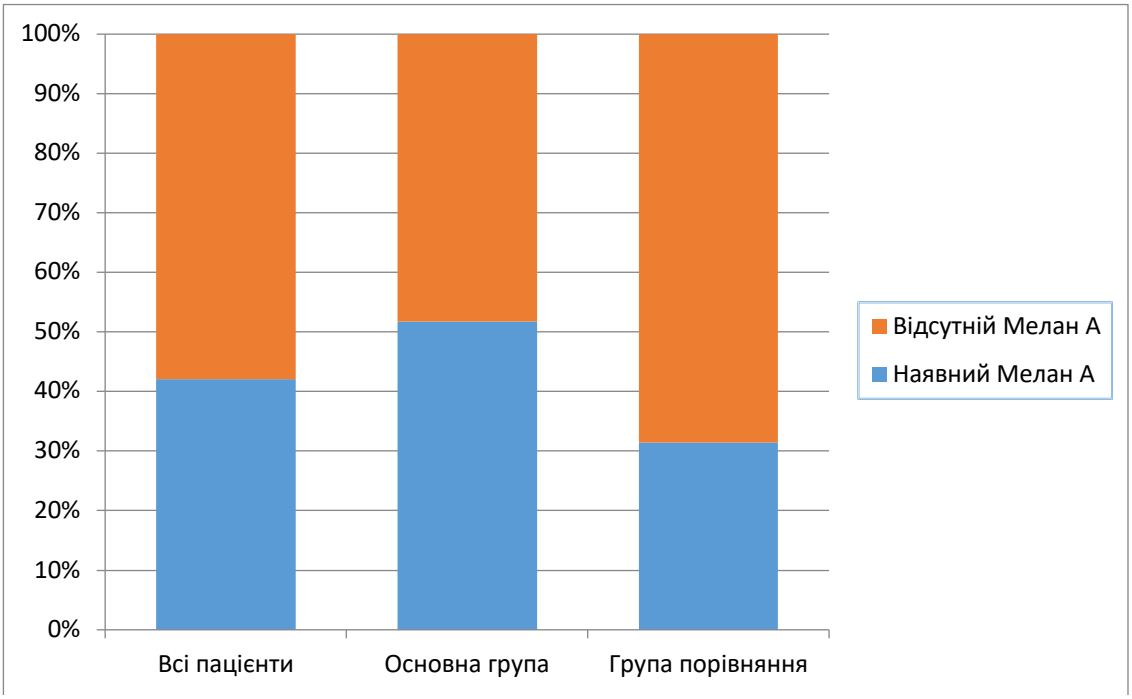

Рис. 5.8 Наявність Мелан А позитивних клітин у пацієнтів основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Узагальнюючи проведені нами комплексні гістологічні та імуногістохімічні дослідження, можна відзначити, що до лікування в епідермісі виявлена відсутність Мелан А позитивних і S100 позитивних клітин, тобто відсутність меланоцитів; в дермі виявляли периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати, які при імуногістохімічному фарбуванні виявляли позитивну реакцію на CD3 Т-лімфоцити, позитивну реакцію на CD4 і CD8 клітини, при цьому CD4 > CD8.

Вважають, що прогресуюча і стабільна стадії вітиліго, як клінічно, так і гістологічно, можуть відповідати двом послідовним фазам захворювання [21, 74]. Дебют гіпопігментованих плям супроводжується появою поверхневого периваскулярного лімфогістіоцитарного інфільтрату в дермі. Основною гістологічною ознакою стабільної стадії вітиліго є лише помітна відсутність меланіну в епідермісі, тоді як запальні зміни вже можуть регресувати.

Раніше проведеними дослідженнями було показано, що клінічно вогнища вітиліго мають тенденцію до поширення з різною швидкістю з відцентровим збільшенням і периферичним зростанням вогнищ. У той же час втрата пігментних клітин відбувається поступово, при цьому не тільки в вогнищах депігментації, але і по периферії. Саме тому співіснування стабільної і прогресуючою стадій вітиліго спостерігається вкрай рідко [42].

Є тісний взаємозв'язок між клінічними особливостями вітиліго і гістологічними змінами, між гістопатологічними даними і активністю вітиліго, а також, між клінічними особливостями вітиліго і активністю захворювання [71].

Ймовірно, клінічні особливості вогнищ вітиліго можуть свідчити про активність процесу і патогістологічних змін, що лежать в їх основі. Так, вогнища вітиліго з чіткими контурами, можуть вказувати на стан стабільності, в той час як нечіткі або розмиті межі вогнищ можуть розглядатися як маркери активності процесу з запальними змінами і тріхромією [42].

Проведені нами комплексні гістологічні та імуногістохімічні дослідження виявили у хворих на вітиліго, поряд з відсутністю меланоцитів в епідермісі в вогнищах ураження, осередкові, переважно периваскулярні запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати з імуногістохімічними маркерами CD3, CD4 і CD8 Т-лімфоцитов, при цьому CD4 > CD8. Після лікування відзначалося більш виразне зниження CD8 клітин, особливо в групі, яка отримувала лікування за розробленою методикою. Вважають, що більш інтенсивна CD8 клітинна реакція характерна для більш активної стадії вітиліго, а зниження числа цих клітин при вузькополосній фототерапії із ловжиною хвилі 311 нм передує першим проявам репігментації [42, 113].

Аналіз проведених комплексних гістологічних та імуно-гістохімічних досліджень виявив відсутність або недостатню кількість меланоцитів в ділянках ураженої шкіри, що послужило обгрунтуванням використання в лікуванні хворих на вітиліго методик клітинних технологій, спрямованих на заповнення недостатньої кількості меланоцитів в ураженій шкірі.

Лікування хворих на вітиліго за розробленим методом, з використанням МКС і АМК, поряд з позитивною клінічною динамікою, супроводжувалося відновленням числа меланоцитів, зниженням і/або регресом запального лімфогістіоцитарного інфільтрату в дермі, більш вираженим в основній групі хворих, що підтверджує високу ефективність розробленого методу лікування [18, 103, 104].

Таким чином, порівняльний аналіз виявив суттєві гістологічні зміни в терапевтичних групах порівняння в дермі, як при традиційному фарбуванні гематоксилін-еозином, так і особливо при зіставленні результатів іммунногістохіміческіх реакцій, що підтверджує перевагу лікування за розробленою методикою з застосуванням МКС і АМК. Так, в основній групі хворих, які лікувалися за розробленою методикою, відзначалася більш виражена тенденція до розсмоктування лімфогістіоцитарного інфільтрату.

Найбільш виражена позитивна динаміка виявлена з аналізу імуногістохімічних реакцій, що показав збільшення числа меланоцитів і дендритних клітин з позитивними маркерами S100 і Мелан А, найбільш виражене у пацієнтів, комбінована терапія яких включала використання МКС і АМК та вузькосмугову фототерапію УФБ 311нм [17, 200].

Висновки до розділу 5

Проведені комплексні патогістологічні дослідження показали, що у хворих на вітиліго в дермі спостерігалися вогнищеві, переважно периваскулярні слабо або помірно виражені лімфогістіоцитарні інфільтрати у всіх обстежуваних зразках. При гендерному аналізі особливостей гістологічних змін в обстеженій групі хворих можна відзначити, що помірно виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат виявили у 23 (37,1%) жінок та 15 (33,3%) чоловіків, однак статистично достовірної різниці виявлено не було (p=0,838).

При імуногістохімічном дослідженні при фарбуванні на CD3 клітини, позитивна реакція відзначалася лише в поодиноких або нечисленних Т-лімфоцитах, розташованих периваскулярно, в цих же зонах відзначається

позитивна реакція на CD4 і CD8 Т-лімфоцити, при цьому CD4 > CD8. При проведенні імуногістохімічних реакцій на CD3 клітини позитивна реакція виявлена практично у всіх лімфоцитах дермального інфільтрату, на CD4 клітини – в більшій частині лімфоцитів інфільтрату, на CD8 клітин – лише в поодиноких клітинах дермального інфільтрату. Імуногістохімічні дослідження з використанням S100 дозволили виявити позитивну реакцію в клітинах Лангерганса, розташованих в периваскулярному інфильтраті дерми, в поодиноких клітинах інфільтрату підшкірної жирової клітковини і відсутність подібних клітин в епідермісі. Використання специфічного фарбування (Мелан А, на S100) показало відсутність меланоцитів в епідермісі у всіх досліджуваних випадках, що характерно для вітиліго, і виявлення поодиноких клітин Лангерганса в дермальному інфильтраті.

Через 16 тижнів після початку терапії відзначені зміни в епідермісі при фарбуванні гематоксилін-еозином: кількість біоптатів пацієнтів, у яких був виявлений помірно виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат дерми знизилася з 38 (35,5%) до 19 (16,8%) хворих.

При зіставленні імуногістохімічних параметрів у хворих на вітиліго до і після лікування відзначено істотне зниження числа хворих, у яких виявляли позитивну реакцію на CD3 клітини– зі 102 (95,3%) до 81 (75,7%) хворих відповідно, CD4 клітини – з 87 (81,3%) до 52 (48,6%), CD8 клітини – з 69 (64,5%) до 37 (34,6%) хворих. Особливо показовими були порівняння при фарбуванні за допомогою S100, яких до лікування виявляли лише у 34 (31,8%) хворих, а після 16 тижнів терапії – у 71 (66,4%) хворих і Мелан А, яких до лікування не виявляли ні в одному з 107 спостережень, а після 16 тижнів терапії – у 45 (42,1%) хворих.

В основній групі хворих відзначалася більш виражена тенденція до розсмоктування лімфогістіоцитарного інфільтрату. Особливо виражена позитивна динаміка виявлена з аналізу імуногістохімічних реакцій, що показав збільшення числа меланоцитів і дендритних клітин з позитивними маркерами

S100 і Мелан А, найбільш виражене у пацієнтів основної групи, комбінована терапія яких включала використання МКС та АМК.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [17] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні йімуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго. Art Med. 2020;(3):160-6.
2. [200] Tsepkolenko V, Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Med. 2023;9(1):e2023004. doi: 10.57662/am.v9i1.14730.
3. [18] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні та імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник тез XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 319-20.

РОЗДІЛ 6
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІТИЛІГО

6.1 Найближчі результати лікування

В залежності від метода лікування, відповідно до цілей і завдань дослідження методом випадкової виборки хворі були розподілені на дві репрезентативні групи: основна (56 хворих), які отримували лікування за розробленою методикою та група порівняння (51 хворий), які отримували традиційне лікування.

Хворі в групах лікування були зіставлені за віком, статтю, віком початку вітиліго, причинами та факторами, что сприяли виникненню захворювання, формою вітиліго, супутніми захворюваннями, індексами VASI, VIDA, DLQI, показниками загального, біохімічного, імунологічного дослідження крові та показниками гормонів щитовідної залози. Проведені зіставлення груп порівняння за основними показниками не виявили істотних відмінностей, тобто основна і група порівняння були репрезентативні за основними порівнювальними показниками.

Лікування пацієнтів основної групи за розробленою методикою включало: створення індукції пігментації ділянки неураженої шкіри за допомогою вузькополосної фототерапії із довжиною хвилі 311 нм, потім забір цієї ділянки за допомогою панч-біопсії і передача в біотехнологічну лабораторію для виготовлення індивідуалізованої меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії – МКС, поки готується МКС – введення АМК внутрішкірно в депігментовані вогнища шкіри пацієнта 1 раз на тиждень 3-4 рази, через 4 тижні введення готового препарату МКС внутрішкірно. Починаючи з 2 дня після введення МКС – вузькополосна фототерапія із довжиною хвилі 311 нм через день, на курс – 25-30 процедур.

Лікування пацієнтів групи порівняння проводилось відповідно до загальноприйнятних методик і включало застосування вузькосмугової

фототерапії із довжиною хвилі 311нм та зовнішньої терапії інгібітором кальционеврину.

Результати лікування оцінювали через 8 и 16 тижнів лікування, а віддалені результати – через 2 роки після початку лікуванння.

Переносимість лікування в групах порівняння була задовільна. Ефективність лікування оцінювали по наступним критеріям:

- клінічна ремісія: при повному відновленні пігменту в вогнищах ураження (75-100% клінічний ефект; індекс VASI = 0-15%, індекс VIDA = -1 ступінь, індекс DLQI = 0-5 бали; дерматоскопічна пігментна ознака – 2-3 бали, дерматоскопічна судинна ознака – 0 балів);

- значне покращення: при відновленні пігменту 50-75% в вогнищах ураження (клінічний ефект 50-75%; індекс VASI = 0-25%, індекс VIDA = -1 ступінь, індекс DLQI = 0-10 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 1-3 бали, дерматоскопічна судинна ознака – 0-1 бал);

- покращення: при відновленні пігменту 25-50% в вогнищах ураження (клінічний ефект 25-50%; індекс VASI = 0-35%, індекс VIDA = -1 ступінь, індекс DLQI = 0-20 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 1-2 бали, дерматоскопічна судинна ознака – 0-2 бали);

- незначне покращення: при відновленні пігменту 1-25% в вогнищах ураження (клінічний ефект 1-25%; індекс VASI = 0-50%, індекс VIDA = -1-0 ступінь, індекс DLQI = 0-30 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 0-2 бал, дерматоскопічна судинна ознака – 0-2 бали);

- відсутність ефекту: при відсутності відновленні пігменту в вогнищах ураження (клінічний ефект 0-2%; індекс VASI = 0-50%, індекс VIDA = 0 ступінь, індекс DLQI > 10 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 0-1 бал, дерматоскопічна судинна ознака – 0-3 бали).

При оцінці результатів лікування у обстежуваних хворих через 8 тижнів після початку терапії виявлена більш виражена позитивна динаміка у хворих основної групи, комбінована терапія яких включала МКС и АМК, однак ця різниця не виявилась статистично достовірною. Так, клінічна ремісія

відмічалась у 17 (15,9%) хворих, в том числі у 11 (19,6%) хворих основної групи і у 6 (11,8%) хворих у групі порівняння. Значне покращення відмічалось у 26 (24,3%) хворих, в тому числі у 15 (26,8%) хворих основної групи і у 11 (21,6%) хворих у групі порівняння. Покращення – у 19 (17,8%) хворих, в тому числі у 11 (19,6%) хворих основної групи і у 8 (15,7%) хворих групи порівняння. Незначне покращення – у 16 (15%) хворих, в тому числі у 6 (10,7%) хворих основної групи і у 10 (19,6%) хворих групи порівняння. Відсутність ефекту спостерігалась у 29 (27,1%) хворих, в тому числі у 13 (23,2%) хворих основної групи і 16 (31,4%) хворих у групі порівняння. Задля статистичної обробки результати лікування пацієнтів із клінічною ремісією та значним покращенням, та із покращенням та незначним покращенням ми представили разом в таблиці. Так, повне відновлення пігменту та значне покращення відмічалось у 43 (40,2%) хворих, в том числі у 26 (46,4%) хворих основної групи і у 17 (33,3%) хворих у групі порівняння (p=0,236). Покращення та незначне покращення спостерігалось у 35 (32,7%) хворих, в тому числі у 17 (30,4%) хворих основної групи і 18 (35,3%) хворих у групі порівняння (p=0,681) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Результати лікування у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

Результати лікування	Всього пацієнтів (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value *
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Клінічна ремісія та значне покращення	43	40,2	26	46,4	17	33,3	0,236
Покращення та незначне покращення	35	32,7	17	30,4	18	35,3	0,681
Відсутність ефекту	29	27,1	13	23,2	16	31,4	0,388

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Через 16 тижнів після початку терапії клінічна ремісія та значне покращення зустрічалось достовірно частіше серед пацієнтів основної групи, ніж

у групі порівняння - 38 (67,9%) і 24 (47,1%) хворих відповідно (p=0,045). Відсутність ефекту спостерігалось у 13 (12,1%) хворих, в тому числі у 8 (15,7%) хворих групи порівняння і лише у 5 (8,9%) хворих основної групи (p=0,378) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Результати лікування у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Результати лікування	Всього пацієнтів (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Клінічна ремісія та значне покращення	62	58	38	67,9	24	47,1	0,045*
Покращення та незначне покращення	32	29,9	13	23,2	19	37,2	0,285
Відсутність ефекту	13	12,1	5	8,9	8	15,7	0,378

Примітка: p-value – результат достовірності точного тесту Фішера; * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

Оцінка нормальності розподілу даних індексу VASI через 8 та 16 тижнів після початку лікування продемонструвала наявність ненормального розподілу по групах лікування (p <0,05) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Оцінка відповідності індексу VASI через 8 та 16 тижнів після початку лікування нормальному закону розподілу по групах, (n=107)

Індекс VASI	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)	
	W	*p*	*W*	*p*
через 8 тижнів	0,710	<0,05*	0,668	<0,05*
через 16 тижнів	0,600	<0,05*	0,636	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При порівнянні результатів лікування по досліджуваним індексам виявили, що у хворих основної групи індекс VASI через 8 тижнів після лікування становив

4,00 [1,00; 6,50], а для хворих групи порівняння 5 [1,00; 7,00], проте не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,853). Однак, індекс VASI через 16 тижнів після початку терапії був достовірно нижчим (p=0,048) у хворих основної групи - 2,00 [0,00; 2,50], порівнюючи із хворими групи порівняння – 4 [1,00; 5,00] (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Індекс VASI у хворих основної групи та групи порівняння через 8 та 16 тижнів після початку лікування

Індекс VASI	Основна група (n=56)	Група порівняння (n=51)	p-value
8 тижнів, медіана [IQR]	4,00 [1,00; 6,50]	5 [1,00; 7,00]	0,853
16 тижнів, медіана [IQR]	2,00 [0,00; 2,50]	4 [1,00; 5,00]	0,048*

Примітка: * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

Індекс VIDA, який відображає депігментацію и стабільність процесу при вітиліго, через 8 тижнів показав, що прогресування вітиліго (індекс VIDA +4 ступінь) було у 3 (2,8%) хворих, при цьому у групі порівняння таких хворих було 2 (3,9%), в основній – лише 1 (1,8%) хворий. Активна репігментація (індекс VIDA -1 ступінь) досягнута у 74 (69,7%) хворих, при цьому в основній групі таких хворих було на 30% більше, ніж у групі порівняння – 43 (76,8%) і 31 (60,8%) хворих відповідно (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Індекс VIDA у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

Індекс VIDA, ступінь	Всього пацієнтів (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
+4	3	2,8	1	1,8	2	3,9	0,187
+3	0	0	0	0	0	0	
+2	0	0	0	0	0	0	
+1	0	0	0	0	0	0	
0	30	28,0	12	21,4	18	35,3	
-1	74	69,2	43	76,8	31	60,8	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Однак, не було виявлено достовірної різниці у індексі VIDA через 8 тижнів після початку лікування (p=0,187) між пацієнтами основної групи та групи порівняння.

Через 16 тижнів активна репігментація спостерігалась у 86 (80,4%) хворих, в основній групі таких пацієнтів було 48 (87,5%), в групі порівняння – лише 38 (74,5%) хворих (табл. 6.6). Однак, не було виявлено достовірної різниці у індексі VIDA через 16 тижнів після початку лікування (p=0,531) між пацієнтами основної групи та групи порівняння.

Таблиця 6.6

Індекс VIDA у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Індекс VIDA, ступінь	Всього пацієнтів (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
+4	2	1,9	1	1,8	1	2,0	0,531
+3	3	2,8	1	1,8	2	3,9	
+2	0	0	0	0	0	0	
+1	0	0	0	0	0	0	
0	16	15,0	6	10,7	10	19,6	
-1	86	80,4	48	85,7	38	74,5	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Оцінка нормальності розподілу даних індексу DLQI через 8 та 16 тижнів після початку лікування продемонструвала наявність ненормального розподілу по групах лікування (p <0,05) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Оцінка відповідності індексу DLQI через 8 та 16 тижнів після початку лікування нормальному закону розподілу по групах, (n=107)

Індекс DLQI	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)	
	W	*p*	*W*	*p*
через 8 тижнів	0,726	<0,05*	0,815	<0,05*
через 16 тижнів	0,571	<0,05*	0,732	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При оцінці індексу DLQI у хворих основної групи та групи порівняння не було виявлено достовірної різниці у індексі DLQI через 8 тижнів після початку лікування (p=0,154), при чому індекс DLQI для хворих основної групи становив 2 [1; 5,25], а для хворих групи порівняння – 5 [1,5;10]. Однак через 16 тижнів після початку терапії індекс якості життя був достовірно нижчим (p=0,042) у хворих основної групи - 1 [0; 4], порівняно із хворими групи порівняння 3 [1; 5] (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Індекс DLQI у хворих основної групи та групи порівняння через 8 та 16 тижнів після початку лікування

Індекс DLQI	Основна група (n=56)	Група порівняння (n=51)	p-value
8 тижнів, медіана [IQR]	2,00 [1,00; 5,25]	5 [1,50; 10,00]	0,154
16 тижнів, медіана [IQR]	1,00 [0,00; 4,00]	3 [1,00; 5,00]	0,042*

Примітка: * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

Оцінка нормальності розподілу даних показників гідратації через 8 та 16 тижнів після початку лікування продемонструвала наявність ненормального розподілу по групах лікування (p <0,05) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Оцінка відповідності показників гідратації через 8 та 16 тижнів після початку лікування нормальному закону розподілу по групах, (n=107)

Гідратація, у.о.	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)	
	W	*p*	*W*	*p*
через 8 тижнів	0,807	<0,05*	0,932	0,006
через 16 тижнів	0,796	<0,05*	0,894	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При порівнянні показників гідратації по групам лікування виявили, що через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник гідратації становив 44,5 [38,75; 48,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння - 40,0 [30,0; 48,5] у.о., різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,009); через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи

показник гідратації становив 48,0 [44,0; 52,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння - 42,0 [32,5; 48,5] у.о. (p<0,001) (табл.6.10, рис. 6.1, 6.2).

Таблиця 6.10

Показники гідратації у хворих основної групи та групи порівняння через 8 та 16 тижнів після початку лікування, (n=107)

Гідратація, у.о.	Міри центральної тенденції та розкиду									p*
	Всі пацієнти (n=107)			Основна група (n=56)			Група порівняння (n=51)			
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
через 8 тижнів	42,0	35,5	48,0	44,5	38,75	48,0	40,0	30,0	48,5	0,009
через 16 тижнів	46,0	40,0	50,0	48,0	44,0	52,0	42,0	32,5	48,0	0,001

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

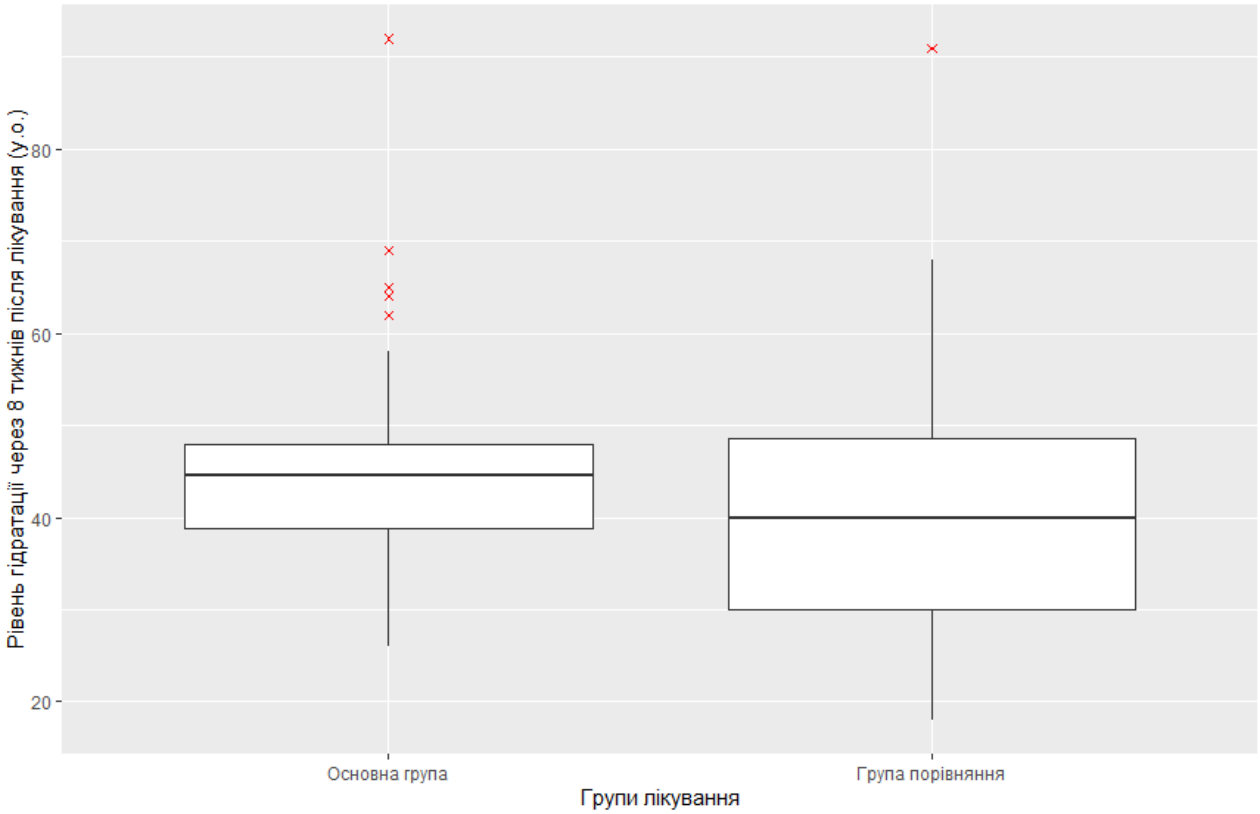

Рис. 6.1 Рівень гідратації у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

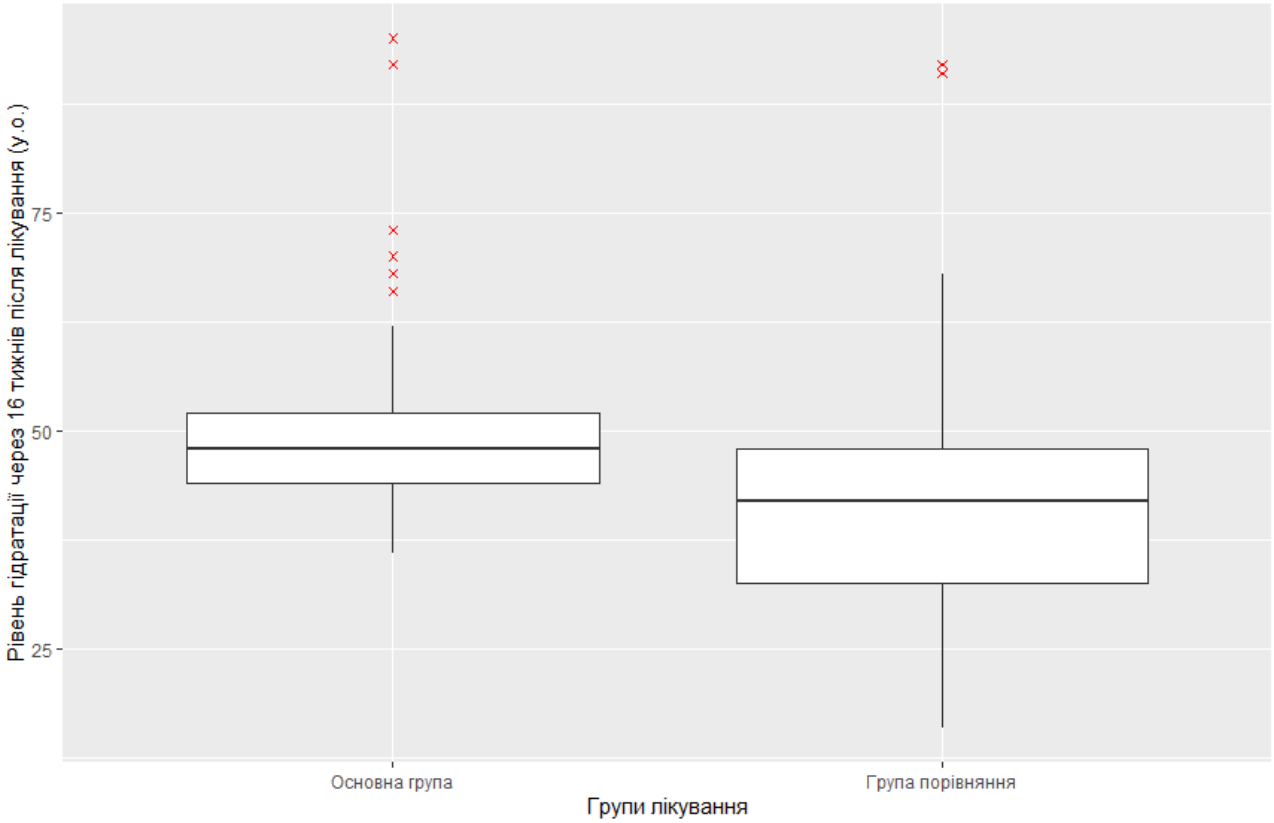

Рис. 6.2 Рівень гідратації у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

При оцінці трендів змін гідратації через 8 тижнів після початку лікування не було виявлено достовірної різниці (p=0,418) між пацієнтами основної групи та групи порівняння (табл. 6.11). Так, зниженими показники гідратації через 8 тижнів лікування були у 41 (38,3%) хворих, в тому числі у 23 (45,1%) хворих, які лікувались традиційно и у 18 (32,1%) хворих, комбінована терапія яких включала МКС і АМК.

Таблиця 6.11

Тренди змін гідратації в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
↑	3	2,8	2	3,6	1	2,0	0,418
N	63	58,9	36	64,3	27	52,9	
↓	41	38,3	18	32,1	23	45,1	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Ще більше ця тенденція простежується через 16 тижнів від початку терапії, коли зниженими показники гідратації були у 22 (20,6%) хворих, в тому числі у 14 (27,5%) хворих групи порівняння и лише у 8 (14,3%) хворих основної групи, комбінована терапія яких включала клітинні технології, що впливають не тільки на зріст та диференціювання меланоцитів, а й на відновлення функції кератиноцитів (табл. 6.12). Однак, не було виявлено достовірної різниці у трендах змін гідратації через 16 тижнів після початку лікування (p=0,232) між пацієнтами основної групи та групи порівняння.

Таблиця 6.12

Тренди змін гідратації в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
↑	4	3,7	2	3,6	2	3,9	0,232
N	81	75,7	46	82,1	35	68,6	
↓	22	20,6	8	14,3	14	27,5	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Таблиця 6.13

Судинна ознака при дерматоскопічному дослідженні в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

Судинна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	86	80,4	47	83,9	39	76,5	0,344
1	21	19,6	9	16,1	12	23,5	
2	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Аналогічна тенденція відмічена і по судинній дерматоскопічній ознаці, яка була досліджена в вогнищах ураження у хворих основної групи і групи порівняння (табл. 6.13; 6.14), але також не було виявлено статистично

достовірної різниці у дослідженні судинної дерматоскопічної ознаки через 8 (p=0,344) та 16 (p=0,139) тижнів після початку лікування між пацієнтами основної групи та групи порівняння.

Таблиця 6.14

Судинна ознака при дерматоскопічному дослідженні в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Судинна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	94	87,9	52	92,9	42	82,4	0,139
1	13	12,1	4	7,1	9	17,6	
2	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Виражені результати лікування простежені за пігментною дерматоскопічною ознакою, але не було виявлено статистично достовірної різниці у її дослідженні через 8 (p=0,309) тижнів після початку лікування між пацієнтами основної групи та групи порівняння (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Пігментна дерматоскопічна ознака в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

Пігментна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	33	30,8	13	23,2	20	39,2	0,309
1	31	29,0	17	30,4	14	27,5	
2	26	24,3	15	26,8	11	21,6	
3	17	15,9	11	19,6	6	11,8	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Так, відновлення пігменту через 8 тижнів лікування (75-100% репігментація) досягнуто у 17 (15,9%) хворих, в тому числі у 11 (19,6%) хворих

основної групи і у 6 (11,8%) хворих в групі порівняння. Дерматоскопічна пігментна ознака в 2 бали, що відображає помірне відновлення пігменту відмічена у 26 (24,3%) хворих, в тому числі у 15 (26,8%) хворих, що лікувались за розробленою методикою і у 11 (21,6%) хворих, які отримували традиційну терапію.

При дослідженні пігментної дерматоскопічної ознаки у хворих в вогнищах ураження через 16 тижнів після початку лікування не було виявлено статистично достовірної різниці (p=0,373) між пацієнтами основної та групи порівняння. Відновлення пігменту досягнуто у 28 (26,2%) хворих, в тому числі у кожного третього хворого, які лікувалися за розробленою методикою – 17 (30,4%) хворих основної групи і у кожного п'ятого – 11 (21,6%) хворих групи порівняння. Помірне відновлення пігменту досягнуто у 36 (33,6%) хворих, в тому числі у 21 (37,5%) хворого основної групи і у 15 (29,4%) хворих групи порівняння. Відсутність пігмента відмічена через 8 тижнів у 33 (30,8%) хворих, в тому числі у 13 (23,2%) хворих основної групи і у 20 (39,2%) хворих групи порівняння; через 16 тижнів – у 13 (12,1%) хворих, но при цьому в основній групі таких пацієнтів було 5 (8,9%), а в групі порівняння – 8 (15,7%) хворих (табл. 6.15; 6.16).

Таблиця 6.16

Пігментна дерматоскопічна ознака в вогнищах ураження у хворих основної та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Пігментна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	13	12,1	5	8,9	8	15,7	0,373
1	30	28,1	13	23,2	17	33,3	
2	36	33,6	21	37,5	15	29,4	
3	28	26,2	17	30,4	11	21,6	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Позитивна клінічна динаміка і різного ступеня вираженості репігментація супроводжувалась відновленням змін епідермісу і дерми за результатами УЗД шкіри через 8 і через 16 тижнів, (табл. 6.17; 6.18), але не було виявлено

достовірної різниці у дослідженні товщини епідермісу і дерми через 8, 16 тижнів після початку лікування між пацієнтами основної та групи порівняння.

Таблиця 6.17

Тренди змін УЗД ознак в вогнищах ураження у хворих основної та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

Показник	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Товщина епідермісу	↑	17	15,9	8	14,3	9	17,6	0,752
	N	81	75,7	44	78,6	37	72,5	
	↓	9	8,4	4	7,1	5	9,8	
Товщина дерми	↑	8	7,5	4	7,1	4	7,8	0,581
	N	95	88,8	51	91,1	44	86,3	
	↓	4	3,7	1	1,8	3	5,9	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Таблиця 6.18

Тренди змін УЗД ознак в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

Показник	Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Товщина епідермісу	↑	14	13,1	5	8,9	9	17,6	0,435
	N	90	84,1	49	87,5	41	80,4	
	↓	3	2,8	2	3,6	1	2,0	
Товщина дерми	↑	5	4,7	3	5,4	2	3,9	0,584
	N	98	91,6	52	92,9	46	90,2	
	↓	4	3,7	1	1,8	3	5,9	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Оцінка нормальності розподілу даних показників шкірного кровотоку через 8 та 16 тижнів після початку лікування продемонструвала наявність ненормального розподілу по групах лікування ($p < 0,05$) (табл. 6.19).

Таблиця 6.19

Оцінка відповідності показників шкірного кровотоку через 8 та 16 тижнів після початку лікування нормальному закону розподілу по групах, (n=107)

Об'ємна швидкість кровотоку, мл/см^3/хв	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)	
	W	*p*	*W*	*p*
через 8 тижнів	0,249	<0,05*	0,238	<0,05*
через 16 тижнів	0,116	<0,05*	0,879	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При порівнянні показників шкірного кровотоку по групам лікування виявили, що через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи об'ємна швидкість кровотоку становила 0,08 [0,07; 0,09] мл/см3/хв., а у пацієнтів групи порівняння — 0,06 [0,06; 0,08] мл/см3/хв, різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,001). Це свідчить про покращення мікроциркуляції у пацієнтів, які отримували терапію за протоколом основної групи. Через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи об'ємна швидкість кровотоку становила 0,09 [0,07; 0,09] мл/см3/хв., а у пацієнтів групи порівняння — 0,07 [0,06; 0,08] мл/см3/хв (p<0,001) (табл. 6.20; рис. 6.3, 6.4). Зазначені дані свідчать про стабільне покращення кровотоку в основній групі порівняно з групою порівняння протягом усього періоду спостереження.

Таблиця 6.20

Показники шкірного кровотоку у хворих основної групи та групи порівняння через 8 та 16 тижнів після початку лікування, (n=107)

Об'ємна швидкість кровотоку, мл/см^3/хв	Міри центральної тенденції та розкиду									p*
	Всі пацієнти (n=107)			Основна група (n=56)			Група порівняння (n=51)			
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
через 8 тижнів	0,08	0,06	0,09	0,08	0,07	0,09	0,06	0,06	0,08	0,001
через 16 тижнів	0,08	0,06	0,09	0,09	0,07	0,09	0,07	0,06	0,08	<0,001

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

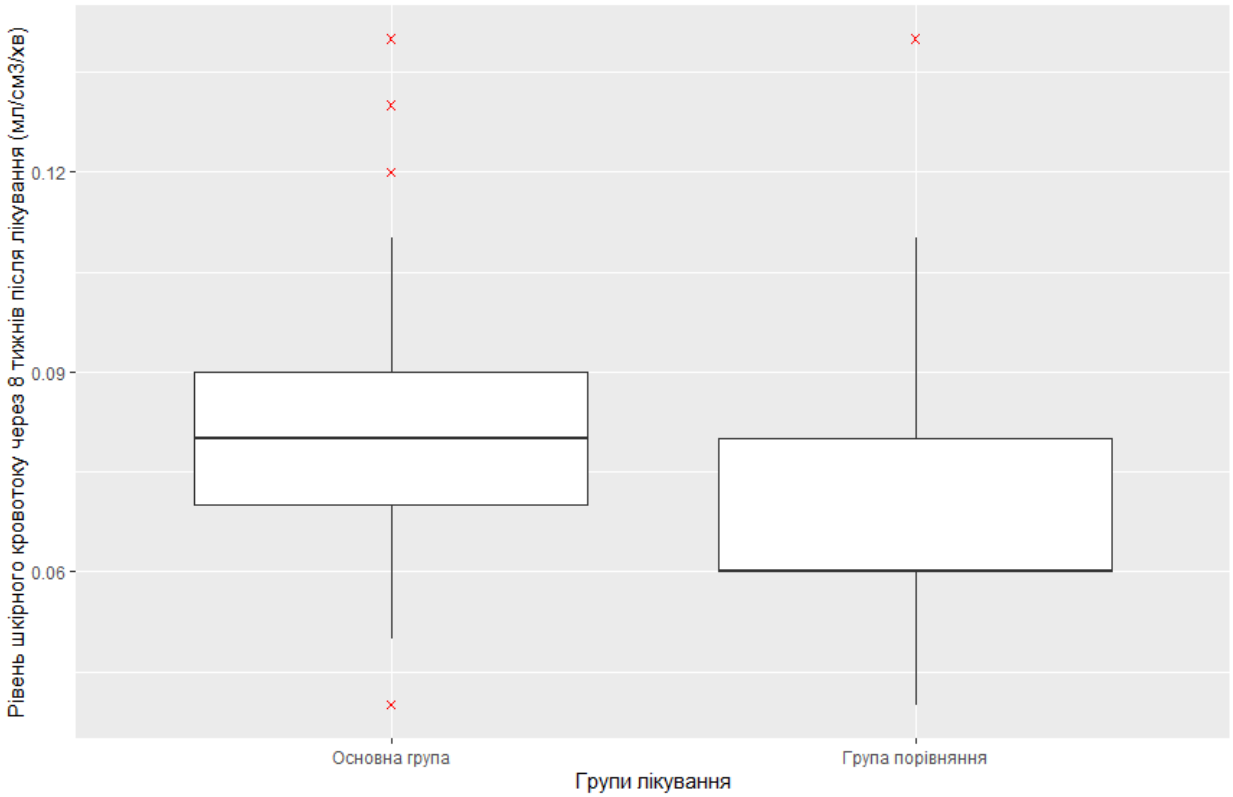

Рис. 6.3 Рівень шкірного кровотоку у хворих основної групи та групи порівняння через 8 тижнів після початку лікування

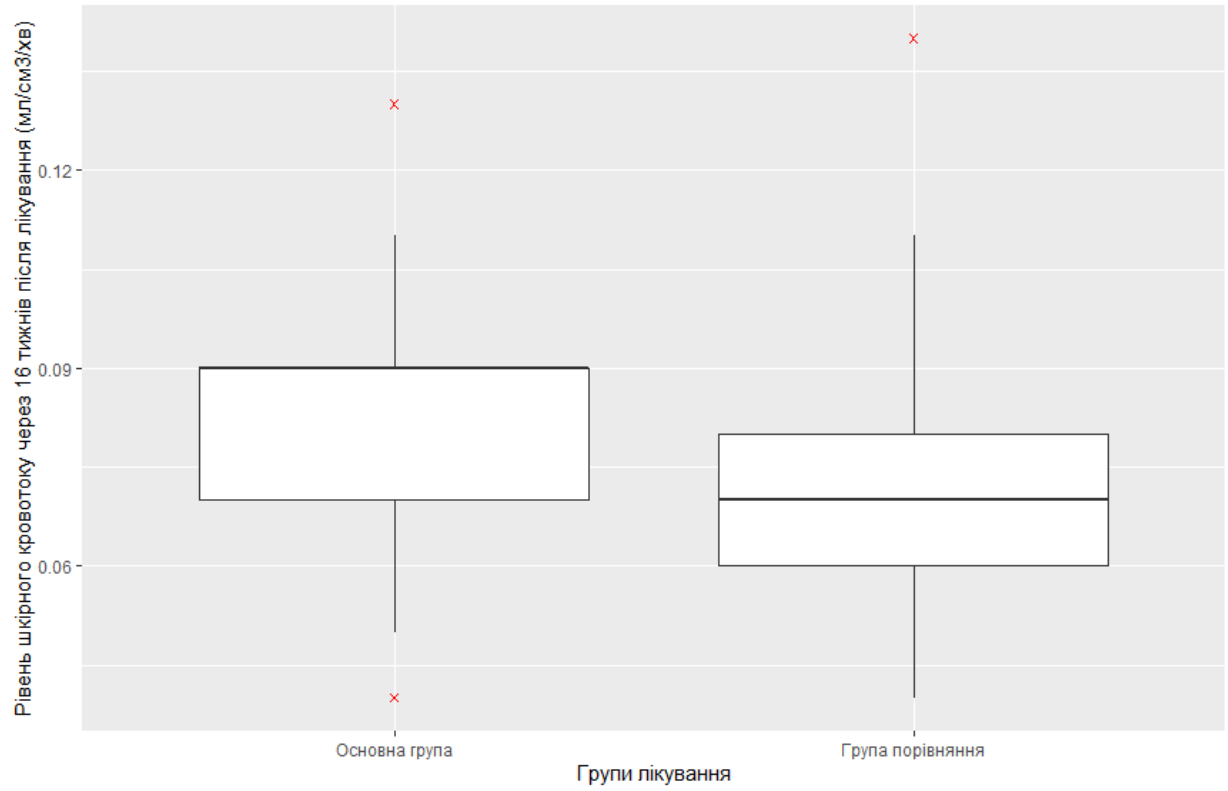

Рис. 6.4 Рівень шкірного кровотоку у хворих основної групи та групи порівняння через 16 тижнів після початку лікування

При аналізі трендів змін шкірного кровотоку у хворих в вогнищах ураження не було виявлено статистично достовірної різниці через 8 (p=0,918) та 16 (p=0,602) тижнів після початку лікування між пацієнтами основної та групи порівняння (табл. 6.21; 6.22). Доплерографія судин шкіри дозволили виявити нормалізацію шкірного кровотоку через 8 тижнів лікування у 91 (85%) хворих, в тому числі у 48 (85,7%) хворих основної групи та у 43 (84,3%) хворих групи порівняння; через 16 тижнів – у 96 (89,7%) хворих, в тому числі у 51 (91,1%) хворих основної групи та у 45 (88,2%) хворих групи порівняння.

Таблиця 6.21

Тренди змін шкірного кровотоку в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння за результатами доплерографії через 8 тижнів після початку лікування

Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
↑	5	4,7	3	5,4	2	3,9	0,918
N	91	85,0	48	85,7	43	84,3	
↓	11	10,3	5	8,9	6	11,8	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Таблиця 6.22

Тренди змін шкірного кровотоку в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння за результатами доплерографії через 16 тижнів після початку лікування

Тренди змін показника	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
↑	3	2,8	2	3,6	1	2,0	0,602
N	96	89,7	51	91,1	45	88,2	
↓	8	7,5	3	5,4	5	9,8	

Примітка:* - p-значення між основною групою та групою порівняння

Зниженим через 8 тижнів лікування залишався шкірний кровоток у 11 (10,3%) хворих, в тому числі у 6 (11,8%) хворих групи порівняння і у 5 (8,9%) хворих основної групи; через 16 тижнів – у 8 (7,5%) хворих, в тому числі у 5 (9,8%) хворих групи порівняння і у 3 (5,4%) хворих основної групи.

Таким чином, оцінка результатів лікування у обстежуваних хворих дозволила виявити, що кількість хворих основної групи, у яких спостерігалося ремісія та значне покращення через 8 тижнів після початку лікування становила майже половину хворих цієї групи – 26 (46,4%), в той час як аналогічна кількість хворих групи порівняння в цей період становила третину хворих цієї групи – 17 (33,4%). Кількість хворих, у яких спостерігалося незначне покращення та покращення складала 17 (30,4%) хворих основної групи та 18 (35,3%) хворих групи порівняння. Кількість хворих, у яких спостерігалася відсутність ефекту через 8 тижнів після початку лікування становила 16 (31,4%) хворих в групі порівняння та 13 (23,2%) в основній групі. Ще більше це тенденція прослідкується у обстежуваних нами пацієнтів через 16 тижнів після початку лікування. Кількість хворих основної групи, у яких спостерігався дуже гарний клінічний ефект (ремісія та значне покращення) через 16 тижнів після початку лікування становила дві третини хворих цієї групи – 38 (67,9%), в той час як аналогічна кількість хворих групи порівняння в цей період становила менше половини хворих цієї групи – 24 (47,1%) ($p<0,05$). Відсутність ефекту через 16 тижнів після початку лікування спостерігалась у 8 (15,7%) хворих групи порівняння і у 5 (8,9%) хворих основної групи.

При порівнянні результатів лікування по досліджуваним індексам VASI, VIDA, DLQI також виявлена більш виражена позитивна динаміка у хворих основної групи, комбінована терапія яких включала МКС и АМК. Так, активна репігментація (індекс VIDA – 1 ступінь) через 8 тижнів лікування досягнута у 74 (69,7%) хворих, при цьому в основній групі таких хворих було на 30% більше, ніж у групі порівняння – 43 (76,8%) і 31 (60,7%) хворих відповідно. Через 16 тижнів після початку терапії індекс VASI у хворих основної групи був достовірно нижчим – його медіана 2 [0; 2,5] проти 4 [1; 5] у групі порівняння

(p=0,048); індекс якості життя DLQI також був достовірно нижчим у хворих основної групі - його медіана склала 1 [0; 4] проти 3 [1; 5] у групі порівняння (p=0,042).

При порівнянні показників гідратації по групам лікування виявили, що через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник гідратації становив 44,5 [38,75; 48,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння – 40,0 [30,0; 48,5] у.о., різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,009); через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник гідратації становив 48,0 [44,0; 52,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння - 42,0 [32,5; 48,5] у.о. (p<0,001).

Найбільш виражені результати лікування серед дерматоскопічних ознак простежені за пігментною дерматоскопічною ознакою. Так, помірне та повне відновлення пігменту через 8 тижнів лікування досягнуто у майже половини – 26 (46,4%) хворих основної групи і лише у третини – 17 (33,4 %) хворих в групі порівняння. Ще більш виразно дана тенденція простежена через 16 тижнів лікування. Помірне та повне відновлення пігменту через 16 тижнів лікування досягнуто у майже двох третин – 38 (67,9%) хворих основної групи і лише у половини – 26 (51%) хворих в групі порівняння.

При порівнянні показників шкірного кровотоку по групам лікування виявили, що через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи об’ємна швидкість кровотоку становила 0,08 [0,07; 0,09] мл/см^3/хв., а у пацієнтів групи порівняння - 0,06 [0,06; 0,08] мл/см^3/хв, різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,001); через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи об’ємна швидкість кровотоку становила 0,09 [0,07; 0,09] мл/см^3/хв., а у пацієнтів групи порівняння - 0,07 [0,06; 0,08] мл/см^3/хв (p<0,001). Таким чином, аналіз найближчих результатів лікування хворих на вітиліго показав не тільки хорошу переносимість, але і високу ефективність лікування при використанні, поряд з традиційною терапією, клітинних технологій як за ступенем репігментації, так і за параклінічними результатами дослідження [16, 20].

6.2 Віддалені результати лікування

Віддалені результати лікування підтвердили ефективність розробленого методу лікування, що включає МКС і АМК та фототерапію УФБ 311нм (табл. 6.23). Так, клінічна ремісія та значне покращення протягом двох років спостереження була у 64 (59,8%) хворих, достовірно частіше у хворих, які отримували лікування за розробленою методикою ніж серед хворих, які отримували традиційну терапію – 39 (69,6%) та 25 (49%) хворих відповідно (p=0,033). Відсутність ефекту та рецидиви спостерігались у 21 (19,6%) хворих, при цьому у групі порівняння таких пацієнтів було в три рази більше, ніж в основній групі – 15 (29,4%) і 6 (10,7%) хворих відповідно (p=0,027). З 6 (10,7%) хворих основної групи у 3 (5,4%) спостерігалась відсутність ефекта, і ще у 3 (5,4%) – рецидив захворювання. З 15 (29,4%) хворих групи порівняння у 8 (15,7%) спостерігалась відсутність ефекта, і у 7 (13,7%) – рецидив.

Таблиця 6.23

Віддалені через 2 роки результати лікування хворих основної групи та групи порівняння

Результати лікування	Всього пацієнтів (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Клін. ремісія та знач. покращення	64	59,8	39	69,6	25	49,0	0,033 *
Покращення та незнач. покращ.	22	20,6	11	19,6	11	21,6	0,816
Відсутність ефекту, рецидиви	21	19,6	6	10,7	15	29,4	0,027 *

Примітка: p-value – результат достовірності точного тесту Фішера; * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

Оцінка нормальності розподілу індексів VASI та DLQI у хворих в групах спостереження через 2 роки після початку лікування продемонструвала наявність ненормального розподілу по групах лікування (p <0,05) (табл. 6.24).

Таблиця 6.24

Оцінка відповідності індексу DLQI та індексу VASI через 2 роки після початку лікування нормальному закону розподілу по групах, (n=107)

Індекси	Критерій Шапіро-Уілка та p-рівень критерію			
	Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)	
	W	*p*	*W*	*p*
Індекс VASI	0,602	<0,05*	0,674	<0,05*
Індекс DLQI	0,657	<0,05*	0,777	<0,05*

Примітка: * - «p<0,05» вказано при p-рівні меншому за 0,001

При порівнянні результатів лікування по досліджуваним індексам виявлена більш виражена позитивна динаміка у хворих основної групи, комбінована терапія яких включала МКС и АМК. Так, індекс VASI через 2 роки лікування був достовірно нижче (p=0,032) в основній групі 2,00 [0,00; 2,00], ніж у групі лікування - 4,0 [2,00; 5,50]. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась покращенням показника індексу якості життя, достовіно більш вираженого (p=0,032) у хворих основної групи, які отримували лікування за розробленою методикою: індекс DLQI для пацієнтів основної групи склав 1,00 [0,00; 5,00], а для пацієнтів групи порівняння – 5 [0,00; 5,00] (табл. 6.25).

Таблиця 6.25

Індекси VASI та DLQI у хворих основної групи та групи порівняння через 2 роки після початку лікування

Індекси	Основна група (n=56)	Група порівняння (n=51)	p-value
VASI, медіана [IQR]	2,0 [0,00; 2,00]	4,0 [2,00; 5,50]	0,032*
DLQI, медіана [IQR]	1,00 [0,00; 5,00]	5 [0,00; 5,00]	0,037*

Примітка: * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

Індекс VIDA, який відображає репігментацію и стабільність процесу при вітиліго, через 2 роки показав, що активна репігментація (індекс VIDA -1 ступінь) досягнута у 85 (79,4%) хворих, при цьому в основній групі таких хворих

було достовірно більше - 49 (87,5%) проти 36 (70,6%) в групі порівняння (p=0,034) (табл. 6.26).

Таблиця 6.26

Індекс VIDA у хворих основної групи та групи порівняння через 2 роки після початку лікування

Індекс VIDA, ступінь	Всього пацієнтів (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
+4	1	0,9	0	0	1	2,0	0,477
+3	3	2,8	0	0	3	5,9	0,105
+2	4	3,7	3	5,4	1	2,0	0,620
+1	2	1,9	0	0	2	3,9	0,225
0	12	11,2	4	7,1	8	15,7	0,223
-1	85	79,4	49	87,5	36	70,6	0,034*

Примітка: * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

При оцінці судинної дерматоскопічній ознаці, яка була досліджена в вогнищах ураження у хворих основної групи і групи порівняння (табл. 6.27), незначно виражена (1 бал) судинна ознака спостерігалась тільки у 8 (15,7%) хворих групи порівняння (p=0,002).

Таблиця 6.27

Судинна ознака при дерматоскопічному дослідженні в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 2 роки після початку лікування

Судинна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	99	92,5	56	100,0	43	84,3	0,002*
1	8	7,5	0	0	8	15,7	
2	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	

Примітка: * - достовірна різниця між хворими основної групи та групи порівняння.

Виражені результати лікування простежені за пігментною дерматоскопічною ознакою, однак статистичної достовірності не отримано (табл. 6.28). Повне відновлення пігменту через 2 роки після початку лікування (3 бали) реєструвалось у 36 (33,6%) хворих, частіше у хворих основної групи ніж у хворих групи порівняння - 21 (37,5%) і 15 (29,4%) хворих відповідно. Відсутність пігментної ознаки (0 балів) реєструвалась через 2 роки лікування у 3 (5,4%) хворих основної групи та 6 (11,8%) групи порівняння.

Таблиця 6.28

Пігментна ознака при дерматоскопічному дослідженні в вогнищах ураження у хворих основної групи та групи порівняння через 2 роки після початку лікування

Пігментна ознака, бали	Всі пацієнти (n=107)		Основна група (n=56)		Група порівняння (n=51)		p-value*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	9	8,4	3	5,4	6	11,8	0,480
1	31	29	14	25	17	33,3	
2	31	29	18	32,1	13	25,5	
3	36	33,6	21	37,5	15	29,4	

Примітка:* - р-значення між основною групою та групою порівняння

Таким чином, віддалені результати лікування підтвердили ефективність розробленого методу терапії, який включає використання клітинних технологій – МКС і АМК та вузькосмугову фототерапію із довжиною хвилі 311 нм.

Висновки до розділу 6

Розроблена методика комбінованого лікування хворих на вітиліго із використанням клітинних технологій (МКС і АМК) та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм.

Впровадження розробленої методики лікування відзначалося хорошою переносимістю та високою ефективністю за результатами оцінки найближчих і віддалених результатів лікування, дерматоскопічних індексів та результатів гістологічних досліджень.

Аналіз найближчих результатів лікування хворих на вітиліго засвідчив не тільки добру переносимість, але і високу ефективність лікування при використанні, поряд із вузькосмуговою фототерапіїєю із довжиною хвилі 311 нм, клітинних технологій, як за ступенем репігментації, так і за індексами VASI, DLQI, показниками гідратації та обємної шкидкості кровотоку.

Віддалені результати лікування підтвердили ефективність розробленого методу терапії, що включає використання клітинних технологій – МКС і АМК, та вузькосмугову фототерапію із довжиною хвилі 311 нм.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [20] Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС. Власний досвід застосування клітинних технологій у комплексній терапії стабільної форми вітиліго. Укр Журн Дерматол, Венерол, Косметол. 2017;(1):70-5.
2. [16] Цепколенко ВО, Карпенко КС. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматол Венерол. 2023;99(1):20-4. doi: 10.33743/2308-1066-2023-1-20-24.
3. [19] Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго [Інтернет]. Патент України на винахід No 116071. 12 Травень 2018. Україна. 5 с.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебувало 107 хворих на вітиліго віком від 19 до 65 років, серед них 45 (42,06 %) чоловіків та 62 (57,94 %) жінок. Статистично достовірної різниці за віком між чоловіками та жінками не було (p=0,952). Найбільше пацієнтів було у віковій групі 19-29 років – 34 (31,8 %), з них 21 (33,9%) жінок і 13 (28,9%) чоловіків. У групі 30-39 років більше чоловіків – 14 (31,1%), у групі 19-29 років більше жінок – 21 (33,9 %). Найменше пацієнтів старше 59 років – 7 (6,5%). Пацієнтів репродуктивного віку (19-39 років) було 63 (58,9%) [52, 168, 171].

Виділяли форми вітиліго: вогнищеву (29 хворих, 27,1%) і генералізовану (78 хворих, 72,9%). Серед локальних форм: вогнищевий, унілатеральний (сегментарний) та слизовий типи; серед генералізованих: вульгарний, акрофаціальний, універсальний і змішаний типи. Виділяли стадії: прогресуючу, стабільну та репігментації; стабільна стадія була у 98 (91,6%) пацієнтів, репігментації – у 9 (8,4%) [64, 114, 136, 139].

Для оцінки захворювання використовували індекси VASI, VIDA, DLQI. Індекс VASI оцінював відсоток ураженої шкіри за «правилом долоні» та ступенем пігментації (шкала від 10% до 100%) [114, 64, 137]. Індекс VIDA визначав ступінь прогредієнтності дерматозу на основі суб'єктивної оцінки пацієнтів (шкала від -1 до +4) [47, 212]. Індекс DLQI оцінював вплив вітиліго на якість життя за допомогою десяти питань, з результатами від 0 до 30 балів [89, 139].

У всіх пацієнтів з’ясовували тривалість хвороби, причини дебюту та рецидивів вітиліго (стрес, фізичне ушкодження, в том числі сонячні опіки, гормональні порушення, вплив хімічних речовин).

Критерії включення у дослідження.

- Наявність вітиліго у стабільній стадії, або в стадії репігментації.

- Вік старше 19 років.
- Заповнення пацієнтом інформованої згоди и готовність виконувати рекомендації фахівця.
- Пацієнт не брав участь у дослідженнях по лікуванню вітиліго протягом останніх 2-х років.

Критерії виключення з дослідження.

- Прогресуюча стадія вітиліго.
- Вік до 19 років та старше 65 років.
- Наявність інфекційних, онкологічних захворювань, супутньої патології в стадії декомпенсації.
- Пацієнт брав участь у дослідженнях по лікуванню вітиліго протягом останніх 2-х років.

Усі дослідження проведені згідно з етичними принципами медичних досліджень: Гельсінською декларацією (2008 р.), Належною лікарською практикою (GCP), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Конституцією України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основами законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Законом України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8). Дослідження схвалені комісією з етики (протокол №10, 23.12.2019 р., голова комісії – професор Пустовіт С. В.). Отримано інформовані згоди пацієнтів на участь.

Лікування вітиліго включало традиційну терапію та запропонований метод. Традиційна терапія проводилася за допомогою вузькосмугової фототерапії (311 нм) та зовнішніх засобів [9, 51, 68, 95, 168]. Фототерапія проводилася апаратом 3 Series (Daavlin, США) з поступовим підвищенням дози, 3 рази на тиждень, курс 30-35 процедур. Зовнішньо застосовували такролимус 0,1% [56, 172].

Розроблено комбінований метод лікування із застосуванням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії (МКС) та аутомезоконцентрату (АМК), разом з фототерапією (311 нм). МКС використовували для компенсації нестачі меланоцитів у шкірі, а АМК для стимуляції регенерації тканин [10, 19, 22,

75, 103, 104, 118, 146, 173]. Методика МКС включала індукцію пігментації, біопсію донорської ділянки шкіри, культивування клітин та введення їх у депігментовані зони. АМК готували із крові пацієнта для створення концентрату факторів росту, який вводили у шкіру вітиліго [22].

Поєднання методів дозволило досягти значних результатів при зменшенні кількості клітин та забезпечити фінансову доступність методу [103, 104].

Клінічну ефективність терапії оцінювали через 8 и 16 тижнів після початку терапії за наступними критеріями: ремісія при відновленні пігменту 75-100% в ділянках ураження; значне покращення при відновленні пігменту 50-75% в ділянках ураження; покращення при відновленні пігменту 25-50% в ділянках ураження; незначне покращення при відновленні пігменту 1-25% в ділянках ураження; відсутність ефекту при відсутності відновленні пігменту в ділянках ураження.

Для оцінки стану шкіри за однакових умов у хворих на вітиліго до початку та після терапії проводилося фотографування із уніфікованою міткою (стандартна метрична лінійка) вогнищевих уражень.

Всім хворим проводили обстеження загального розгорнутого аналізу крові з визначенням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та інших елементів формули крови методом проточної цитофлуометрії з використанням лазерних полупроводників і гідродинамічного фокусування на гематологічному автоматичному аналізаторі Sysmex XT-2000i, XS-1000i із використанням тест-систем Sysmex (Японія), швидкість осідання еритроцитів визначалася на аналізаторі Ves-Matic Cube 30 (Італія) [1].

При визначенні біохімічного аналізу крови досліджували аспартатамінотрансферазу (АСТ) и аланінамінотрансферазу (АЛТ) кінетичним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія); загальний та непрямий білірубін досліджували кінетичним методом, а прямий білірубін – діазометодом на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцария); загальний білок та лужну фосфатазу (ЛФ) визначали методом колориметричного

аналізу на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія); γ-глутаматтрансферазу (ГГТ) визначали методом ферментативно-колориметричного аналізу на аналізаторі Cobas 6000 із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) [1].

Для визначення функції щитоподібної залози досліджували: тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин вільний (Т4 вільний), трийодтиронін вільний (Т3 вільний), антитіла до пероксидази щитоподібної залози (АТПО) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 (Германія) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) [7].

Всім пацієнтам проводили комплексне імунологічне дослідження, що включає визначення великих, середніх, дрібних циркулюючих імунних комплексів (ЦІКи), субпопуляцій лімфоцитів: Т-лімфоцити (CD3+,CD19-), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+,CD8-), Т-супресори/Т-цитотоксічні клітини (CD4-, CD8+), визначали імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8-/CD4-, CD 8+), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), NK-клітини (CD3-, CD56+), В-лімфоцити (CD3-, CD19+), моноцити/макрофаги (CD14), загальний лейкоцитарний антиген (ОЛА, CD45) методом проточної цитофлуометрії із використанням моноклональних антитіл на аналізаторі Coulter Epics XL (Beckman Coulter, Франція) [7]. Дослідження проводились у сироватці крови до начала лікування та через 16 тижнів після начала лікування.

Для проведення морфологічних, імуногістохімічних (ІГХ) та морфометричних досліджень всім хворим були проведені панч-биопсії ділянок вітиліго панчами діаметром 3,5 мм з наступим гістологічним дослідженням за стандартною методикою [127].

Панч-биоптати фіксували у 10% забуференому формаліні і заливали в парафін. На прецизійному ротаційному мікротомі НМ 3600 («MICROM Laborgerate GmbH» – Германія) виготовляли серійні стандартні зрізи товщиною 4 мкм, які розміщали на звичайні предметні скельця (для оглядового

патогістологічного забарвлення) або на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» фирмы «DAKO» (Дания) – для імуногістохімічних досліджень.

Загальнопатологічні зміни шкіри, наявність та характер запального інфільтрату в дермі визначали при мікроскопії мікропрепаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, при збільшенні х10, х40 з використанням мікроскопа ERMA Inc. (Model: EZ 122, Японія).

ІГХ дослідження проводили в парафінових зрізах з використанням антитіл. Після депарафінізації та регідратації зрізів виконували демаскування антигенів, подавляли активність пероксидази і наносили блокуючу сироватку. Інкубацію з антитілами проводили за інструкціями, візуалізацію здійснювали системою DAKO EnVision + System («DAKO», США) з DAB, дозабарвлювали гематоксиліном і укладали в канадський бальзам. Результати документували за допомогою мікроскопа ERMA Inc. та цифрової фотокамери Olympus [27, 178].

Імуногістохімічне дослідження включало визначення CD3, CD4, CD8, S100 та Мелан А (DAKO). Дослідження проводили до лікування та через 16 тижнів після початку лікування.

Вологість шкіри оцінювали за допомогою Multi Skin Test Center MC1000 (Німеччина) за показниками гідратації епідермісу (корнеометрії). Результати оцінювали у межах від 0 до 100 у.о. Контролем була група із 20 здорових осіб [27, 178].

Дерматоскопію проводили приладом Delta 20 (Heine, Німеччина), оцінюючи пігментні та судинні ознаки за трьохбальною шкалою. УЗД шкіри виконували апаратом MyLab One (Італія) для оцінки структури шкіри [207]. Судини мікроциркуляторного русла досліджували за допомогою доплерографії «Минимакс-Допплер-К» (Росія) [110].

Статистичний аналіз даних проводили з використанням R (версія R-3.6.3). Оцінку виконували для кількісних та якісних даних, з використанням тестів Шапіро-Уілка, Т-критерію Стьюдента, U тесту Манна-Уітні, точного тесту Фішера, тесту МакНемара та Q тесту Кокрана. Різниця вважалась статистично значущою при $p<0,05$.

Клініко-епідеміологічний аналіз показав, що більшість хворих на вітиліго були у віці 19-49 років (80,4%), без статистичної різниці між статями. Вік дебюту вітиліго не відрізнявся між чоловіками і жінками (p=0,942). Гормональні порушення частіше спостерігалися у жінок (24,2%) порівняно з чоловіками (4,4%) (p=0,007) [27, 178, 207, 110].

При аналізі клінічних особливостей вітиліго у обстежуваних хворих не було виявлено статистично достовірної різниці у розподілі форм вітиліго (p=1) між чоловіками та жінками. Відмічається, що в наших спостереженнях переважали генералізовані форми дерматозу – у 78 (72,9%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – 33 (73,3%) і 45 (72,6%) хворих відповідно. Локальна форма виявлена у 29 (27,1%), також однаково часто у жінок та чоловіків – 17 (27,4%) і 12 (26,7%) хворих відповідно.

При всіх клінічних формах вогнища вітиліго були представлені чітко обмеженими, депігментованими ділянками із збереженою структурою шкіри розмірами від 5×5мм до 20×50см. Пушкове волосся в вогнищах вітиліго було збережено, депігментовано, чутливість шкіри в вогнищах ураження не змінена.

Висип диференціювали із: висівковим лишаєм, вторинною постзапальною лейкодермою, білим лишаєм (pityriasis alba), краплевидним гіпомеланозом.

Гендерний аналіз локальної форми вітиліго не показав статистично значущих відмінностей у розподілі типів між чоловіками та жінками (p=1). Переважав вогнищевий тип – у 18 (62,1%) хворих, включаючи 11 (64,7%) жінок і 7 (58,3%) чоловіків. Сегментарний тип зустрічався у 11 (37,9%) хворих, частіше у чоловіків (41,7%) ніж у жінок (35,3%). Слизовий тип не виявлено.

Аналіз генералізованої форми вітиліго також не показав значущих відмінностей між статями (p=0,956). Найбільш поширеним був акрофаціальний тип – у 31 (39,7%) хворих, включаючи 14 (42,4%) чоловіків і 17 (37,8%) жінок. Вульгарний тип виявлено у 19 (24,4%) хворих, однаково у чоловіків і жінок. Змішаний тип виявлено у 28 (35,9%) хворих, з них 17 (37,8%) жінок і 11 (33,3%) чоловіків. Універсальний тип не виявлено.

На момент початку обстеження більшість хворих була у стабільній стадії – 98 (91,6%), без статистично значущих відмінностей між статями (p=1). Стадію репігментації виявлено у 9 (8,4%) хворих (однаково у чоловіків та жінок). Хворих зі стадією прогресування не було.

При оцінці поширеності вітиліго за індексом VASI не було виявлено значущих відмінностей між статями (p=0,610). Медіана VASI для чоловіків – 7 (IQR [3,00; 11,00]), для жінок – 6,5 (IQR [2,00; 10,00]).

Аналіз за індексом VIDA не показав значущих відмінностей між статями (p=1). Більшість хворих мала індекс VIDA «0» – 98 (91,6%), що вказувало на відсутність прогресування вітиліго протягом 12 місяців. Хворих з індексом VIDA «-1» було 9 (8,4%), що вказувало на відсутність прогресування в поєднанні з поступовою репігментацією.

Оцінка індексу DLQI також не показала значущих відмінностей між статями (p=0,814). Медіана DLQI для обох статей склала 6 (IQR [5,00; 11,00]).

Супутня патологія виявлена у 62 (57,9%) хворих. При аналізі супутньої патології не було виявлено достовірної статистичної різниці у її розподілі між чоловіками та жінками. Відзначена перевага захворювань щитоподібної залози – у 21 (19,6%) хворих, однаково часто у чоловіків та жінок – 9 (20,0%) и 12 (19,4%) хворих відповідно (p=1,0). Серед захворювань щитоподібної залози зустрічались аутоімунний тиреоїдит – у 11 (10,3%) хворих, хронічний вузлуватий тиреоїдит з еутиреозом – у 10 (9,3%).

Патологія органів черевної порожнини була у 19 (17,8%) пацієнтів, частіше серед чоловіків, ніж серед жінок – 10 (22,2%) і 9 (14,5%) хворих відповідно (p=0,318). Зустрічались гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – у 7 (6,5%) хворих, функціональна диспепсія – у 6 (5,6%), жовчнокам’яна хвороба – у 4 (3,7%), паразитарна інвазія – у 2 (1,9%) хворих. Патологія органів малого тазу була у 8 (7,5%) пацієнтів, переважно у жінок – 7 (11,3%) пацієнтів (p=0,135). Вона проявлялася у вигляді фіброміом – у 3 (2,8%) хворих та порушень менструального циклу – у 4 (3,7%) хворих. Патологія ЛОР органів була виявлена у 7 (6,5%) хворих, однаково часто у чоловіків та у жінок – 3 (6,7%) і 4 (6,5%)

хворих відповідно (p=1,0). Зустрічались хронічний алергічний риніт – у 4 (3,7%) хворих, хронічний тонзиліт – у 3 (2,8%) хворих. Інші шкірні захворювання (псоріаз, вогнищева алопеція) були у 6 (5,6%) хворих, в тому числі у 4 (8,9%) чоловіків та 2 (3,2%) жінок (p=0,236).

При аналізі трендів змін показників загального аналізу крові серед обстежуваних хворих не було виявлено достовірної статистичної різниці у трендах змін еритроцитів (p=1), лейкоцитів (p=0,869), тромбоцитів (p=0,468) та ШОЕ (p=1) між чоловіками та жінками. У переважної кількості хворих – 81 (75,7%) показники еритроцитів були в межах референтних значень, зниженими вони були лише у 8 (7,5%) хворих. Лейкоцити в межах референтних значень були також у більшості хворих – 86 (80,4%), лейкоцитоз спостерігався у 14 (13,1%) хворих. В межах референтних значень були показники тромбоцитів і ШОЕ у більшості обстежуваних хворих – у 97 (90,7%) и 98 (91,6%) хворих відповідно.

При гендерному аналізі звертало увагу, що референтні показники еритроцитів були у приблизно однакової кількості чоловіків та жінок – 34 (75,6%) і 47 (75,8%) хворих відповідно, еритроцитоз спостерігався у 8 (17,8%) чоловіків та 10 (16,1%) жінок, еритропенія спостерігалась у 5 (8,1%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків. Референтні показники лейкоцитів зустрічались у 37 (82,2%) чоловіків та 49 (79,0%) жінок, лейкоцитоз спостерігався однаково часто серед чоловіків та жінок – 6 (13,3%) і 8 (12,9%) хворих відповідно. Лейкопенія спостерігалась у 5 (8,1%) жінок та 2 (4,4%) чоловіків. Референтні показники тромбоцитів зустрічались у 57 (91,9%) жінок та 40 (88,9%) чоловіків, тромбоцитоз спостерігалась частіше серед чоловіків, ніж серед жінок – 4 (8,9%) і 2 (3,2%) хворих відповідно, тромбоцитопенія спостерігалась у 3 (4,8%) жінок та 1 (2,2%) чоловіка. Референтні показники ШОЕ та прискорене ШОЕ зустрічались однаково часто серед жінок та чоловіків – 58 (93,5%) і 42 (93,3%), та 4 (6,5%) і 3 (6,7%) хворих відповідно.

Аналогічна тенденція спостерігалась і при аналізі змін біохімічних показників крові, не було виявлено статистичної достовірної різниці у трендах

змін АСТ (p=0,318), АЛТ (p=0,403), ГГТ (p=1), ЛФ (p=0,310), загального (p=0,705) та прямого білірубіну (p=0,758) між чоловіками та жінками. Референтні значення показників трансаміназ АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, Загального та прямого білірубіну – у 88 (82,2%), 92 (86%), 94 (87,9%), 91 (85,1%), 97 (90,7%), 96 (89,7%) хворих відповідно. Підвищенні значення АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, Загального та прямого білірубіну були у 19 (17,8%), 15 (14,0%), 12 (11,2%), 15 (14,0%), 9 (8,4), 11 (10,3%) хворих відповідно.

Оцінка нормальності розподілу гормонів щитоподібної залози за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка продемонструвала наявність ненормального розподілу по статі (p <0,05), за виключенням ТТГ серед жінок. При оцінці гормонів щитоподібної залози у всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування виявили, що ТТГ становив 2,7 [1,75;3,65] мкМО/мл, T_3 вільний становив 3,1 [2,6; 3,8] пг/мл, T_4 вільний становив 1,48 [1,1; 1,6] нг/дл, АТПО становив 18,00 [11,00; 30,50] МО/мл.

При порівнянні показників гормонів щитоподібної залози по статі до початку лікування виявили, що у чоловіків ТТГ становив 2,8 [1,9;3,7], а для жінок 2,6 [1,7; 3,48], достовірної різниці між групами виявлено не було (p=0,435); T_3 вільний у чоловіків становив 3,2 [2,60; 3,70], у жінок 3,1 [2,6; 3,8], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,940); T_4 вільний у чоловіків становив 1,30 [1,10; 1,5], у жінок 1,35 [1,10; 1,60], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,516); АТПО у чоловіків становив 18,00 [11,00; 30,0], у жінок 18,00 [11,00; 30,75], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,663).

При аналізі змін гормонів щитоподібної залози в плазмі крови хворих на вітиліго не було виявлено достовірної статистичної різниці у трендах змін ТТГ (p=1), T_3 вільного (p=0,854), T_4 вільного (p=0,929) та АТПО (p=1) між чоловіками та жінками (табл. 3.15). На момент включення в дослідження референтними показники ТТГ, Т3 вільн, Т4 вільн, АТПО були у 91 (85,1%), 89 (83,2%), 88 (82,2%), 86 (80,4%) хворих відповідно. У той же час показники ТТГ були

підвищені у 9 (8,4%) хворих, знижені у 7 (6,5%) хворих. АТПО був підвищений у 21 (19,6%) хворих, в той час як зниженим не був у жодного із 107 хворих.

При гендерному аналізі показників ТТГ не було виявлено різниці між чоловіками та жінками: референтні показники спостерігались у 53 (85,5%) жінок та 38 (84,4%) чоловіків, підвищені – у 5 (8,1%) жінок та 4 (8,9%) чоловіків, знижені – у 4 (6,5%) жінок та 3 (6,7%) чоловіків. Референтні показники T_3 вільного спостерігались у 38 (84,4%) чоловіків та 51 (82,3%) жінок. Підвищені показники T_3 вільного спостерігались у 5 (8,1%) жінок та 2 (4,4%) чоловіків, зниження T_3 вільного спостерігались у 5 (11,1%) чоловіків та 6 (9,7%) жінок. Референтні показники T_4 вільного спостерігались у 38 (84,4%) чоловіків та 50 (80,6%) жінок, підвищені показники T_4 вільного спостерігались однаково часто серед жінок та чоловіків – 6 (9,7%) і 4 (8,9%) хворих відповідно. Референтні та підвищені показники АТПО спостерігались однаково часто серед жінок та чоловіків – 50 (80,6%) і 36 (80,0%) та 12 (19,4%) і 9 (20,0%) хворих відповідно.

Оцінка нормальності розподілу імунологічних показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка продемонструвала наявність ненормального розподілу по статі (p <0,05), за винятком Т-лімфоцитів (CD3+CD19-). При аналізі імунологічних показників у всіх досліджуваних пацієнтів до початку лікування виявили, що кількість NK клітин (CD3-CD56+) становила 0,2 [0,1;0,3] х10*9/л, цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) - 5,0 [3,0; 7,0] %, Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1,8 [1,1; 2,1] х10*9/л, В- лімфоцитів (CD3-CD19+) - 0,2 [0,1; 0,4] х10*9/л, циркулюючих дрібних імунних комплексів - 54,0 [19,0; 169,0] оптичних одиниць.

При порівнянні імунологічних показників по статі до початку лікування виявили, що у чоловіків рівень NK клітин становив 0,20 [0,10; 0,40], а для жінок 0,20 [0,10; 0,30], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,814); рівень цитотоксичних клітин у чоловіків становив 5,0 [4,0; 7,0], у жінок 5,0 [3,0; 7,0], не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,899); рівень Т-лімфоцитів у чоловіків становив 1,66±0,66, у жінок 1,58± 0,68, не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,523); рівень В-лімфоцитів і у чоловіків і у жінок становив 0,20 [0,10; 0,4], не було виявлено достовірної

різниці між групами (p=0,946); рівень дрібних циркулюючих імунних комплексів у чоловіків становив 54,00 [24,00; 173,0], у жінок – 53,5 [19,0; 157,75], також не було виявлено достовірної різниці між групами (p=0,464).

При аналізі змін імунологічних показників у плазмі крові хворих на вітиліго не було виявлено статистично достовірної різниці між чоловіками та жінками у трендах змін NK клітин (p=1), цитотоксичних клітин (p=0,792), Т-лімфоцитів (p=1), В-лімфоцитів (p=0,901) та дрібних ЦІК (p=0,829). Референтні показники NK клітин були у 85 (79,4%) хворих, підвищені у 12 (11,2%), знижені у 10 (9,4%). Цитотоксичні клітини (CD3+CD56+) були в межах норми у 81 (75,7%) хворих, знижені у 17 (15,9%), підвищені у 9 (8,4%). CD3+CD19- Т-лімфоцити були в межах норми у 92 (86%) хворих, знижені у 8 (7,5%), підвищені у 7 (6,5%). CD3-CD19+ В-лімфоцити були в межах норми у 79 (73,8%), підвищені у 15 (14%), знижені у 13 (12,2%). ЦІК дрібні були в нормі у 76 (71%) хворих, підвищені у 31 (29%) [67, 154, 167, 176, 191].

Комплексна оцінка дерматоскопічних, біофізичних показників (гідратація) та УЗД шкіри виявила значні зміни у всіх хворих. Показники гідратації відповідали нормальному розподілу (p>0,05), а показники кровотоку – ні (p<0,05). Середні значення гідратації становили 36,0 [29,0; 48,0] у.о., а об’ємна швидкість кровотоку — 0,07 [0,06; 0,09] мл/см³/хв. Різниці між чоловіками та жінками не виявлено (p>0,05). Зниження гідратації спостерігалося у 62 (57,9%) хворих, нормальні показники – у 45 (42,1%). Аналіз кровотоку показав, що у 87 (81,3%) хворих показники залишалися в межах норми, зниження було у 13 (12,2%), а підвищення — у 7 (6,5%) [67, 154, 167, 176, 191].

Дерматоскопічний аналіз не виявив значущих відмінностей у судинних ознаках між статями (p=0,709); виражені судинні зміни були рідкісними. Незначна судинна ознака (1 бал) характеризувалась поодинокими судинами та легкою лівідністю на площі до 20%. Помірна (2 бали) включала кілька судинних гілочок і лівідність на 20-30% площі. Пігментна ознака проявлялася періфолікулярною пігментацією, депігментацією, редукованою пігментною сіткою, глобулами або крапками, лейкотрихією, маргінальною

гіперпігментацією. Відмінностей між статями не виявлено (p=1) [45, 107, 163, 217].

Ультразвукові дослідження показали, що більшість хворих мала нормальну товщину епідермісу (67,3%) і дерми (82,2%). Відхилення в товщині епідермісу були у 35 (32,7%), дерми — у 19 (17,8%). Статистично значущої різниці між чоловіками та жінками не виявлено (p>0,05) [28, 49, 134, 150, 194].

Зміни біофізичних параметрів шкіри відображають порушення її функцій і можуть впливати на меланогенез, що важливо для оптимізації лікування вітиліго [3, 6, 16]. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження показали звичайні характеристики шкіри, слабкі або помірні периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати без статистично достовірної різниці між статями (p=0,838) [45, 107, 163, 217].

Меланоцити не виявлялися при звичайному фарбуванні гематоксилін-еозином. Фарбування Мелан-А показало їхню відсутність у всіх 107 (100%) випадках, включаючи 45 (100%) чоловіків і 62 (100%) жінок. Фарбування на S100 показало позитивну реакцію в дендритичних клітинах у 34 (31,8%) пацієнтів, але без статистично значущих відмінностей. Дермо-епідермальна межа була збереженою.

Імуногістохімічне дослідження показало позитивну реакцію на CD3 у нечисленних Т-лімфоцитах, переважно периваскулярно, з перевагою CD4 над CD8. Гендерний аналіз не виявив значущих відмінностей у кількості CD3 (p=1), CD4 (p=0,805), CD8 (p=0,688) та S100 (p=0,676) між чоловіками та жінками.

Гістологічні та імуногістохімічні дослідження показали відсутність меланоцитів в епідермісі і наявність Лангергансових клітин у дермальному інфільтраті. Через 16 тижнів лікування виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат знизився з 38 (35,5%) до 19 (16,8%), а кількість пацієнтів без інфільтрату зросла до 49 (45,8%).

Значні зміни були виявлені при імуногістохімічних реакціях: позитивна реакція на S100 зросла з 34 (31,8%) до 71 (66,4%), на Мелан-А – з 0 до 45 (42,1%). Порівняльні дослідження показали, що лімфогістіоцитарний інфільтрат був

відсутній у 33 (58,9%) хворих, які отримували лікування за розробленою методикою, порівняно з 16 (31,4%) хворих групи порівняння (p=0,006) [45, 107, 163, 217].

При порівняльному аналізі параметрів імуногістохімічних досліджень відзначена велика ефективність лікування за розробленою методикою з використанням МКС і АМК, однак результати дослідження продемонстрували відсутність статистично достовірної різниці у кількості CD3 (p=1) та CD4 (p=0,248) між пацієнтами основної групи та групи порівняння. Так, кількість хворих, яки виявляли CD3 (DAKO, поліклональні) після лікування в основній групі знизилася до 42 (75%), в групі порівняння – до 39 (76,5%) хворих.

Пацієнтів, у яких в біоптатах виявляли CD4 (DAKO, клон 4B12), в основній групі через 16 тижнів лікування було 24 (42,9%), а в групі порівняння – 28 (54,9%).

При аналізі імуногістохімічних параметрів у хворих через 16 тижнів після початку лікування виявлена статистично достовірна різниця у кількості CD8 (p= 0,014; 95%CI (1,19–7,38)), S100 (p= 0,008; 95%CI (0,12–0,77)) та Мелан А (p= 0,032; 95%CI (0,17–0,97)) між пацієнтами основної групи та групи порівняння. Так, CD8 (DAKO, клон C8 144B) клітини виявлялися у 24 (47,1%) хворих в групі порівняння і лише у 13 (23,2%) хворих основної групи.

При аналізі числа хворих, в біоптатах яких після лікування виявляли S100 (DAKO, поліклональні) відзначено, що в основній групі таких хворих було 44 (78,6%), а в групі порівняння – лише 27 (52,9%).

Аналіз біоптатів по Мелан А (DAKO, клон A103) показав, що до лікування їх не виявляли у жодного з 107 обстежених хворих, а після лікування – у кожного другого хворого основної групи – у 29 (51,8%) хворих, в групі порівняння лише у кожного третього – у 16 (31,4%) хворих.

До лікування в епідермісі у хворих на вітиліго були відсутні Мелан А та S100 позитивні клітини, тобто меланоцити. В дермі спостерігали периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати з позитивною реакцією на CD3,

CD4, і CD8 Т-лімфоцити, з перевагою CD4 над CD8. Це відповідає двом фазам вітиліго: прогресуючій та стабільній [33, 113, 42, 71].

Гістологічні та імуногістохімічні дослідження показали відсутність меланоцитів в уражених ділянках, що обґрунтувало застосування клітинних технологій для лікування. Після лікування за розробленою методикою з використанням МКС і АМК спостерігалося відновлення меланоцитів, зниження запального інфільтрату і значне покращення результатів лікування, особливо в основній групі [18, 103, 104].

Порівняльний аналіз показав суттєві гістологічні зміни у групах, з перевагою розробленої методики, що підтверджує її ефективність. Найбільші покращення були виявлені у пацієнтів, що отримували комбіновану терапію з МКС, АМК та фототерапією УФБ 311 нм [17, 200].

Хворі були розподілені на дві групи: основну (56 хворих), яка отримувала лікування за розробленою методикою, та групу порівняння (51 хворий), яка отримувала традиційне лікування. Репрезентативність груп була підтверджена проведеними зіставленнями.

Хворі в групах порівняння були зіставлені за віком, статтю, віком початку вітиліго, причинами та факторами, что сприяли виникненню захворювання, формою вітиліго, супутніми захворюваннями, індексами VASI, VIDA, DLQI, показниками загального, біохімічного, імунологічного дослідження крові та показниками гормонів щитовідної залози. Проведені зіставлення груп порівняння за основними показниками не виявили істотних відмінностей, тобто основна і група порівняння були репрезентативні за основними порівнювальними показниками.

Лікування пацієнтів основної групи за розробленою методикою включало: створення індукції пігментації ділянки неураженої шкіри за допомогою вузькополосної фототерапії із довжиною хвилі 311 нм, забір цієї ділянки за допомогою панч-біопсії і передача в біотехнологічну лабораторію для виготовлення індивідуалізованої меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії – МКС; в період виготовлення МКС – курс АМК внутрішкірно в депігментовані

ділянки шкіри пацієнта 1 раз на тиждень 3-4 рази; через 4 тижні - введення готового препарату МКС внутрішкірно; після введення МКС – вузькополосна фототерапія із довжиною хвилі 311 нм через день, на курс – 25-30 процедур.

Лікування пацієнтів групи порівняння проводилось відповідно до загальноприйнятних методик і включало застосування вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм та зовнішньої терапії інгібітором кальционеврину: 0,1% мазь такролимус 2 рази на день протягом 12 тижнів, потім в режимі проактивної терапії – 1 раз в день ввечері 2 рази на тиждень до 6-8 місяців.

Результати лікування оцінювали через 8 и 16 тижнів лікування, а віддалені результати – через 2 роки після початку лікуванння. Переносимість лікування в групах порівняння була задовільна.

Ефективність лікування оцінювали по наступним критеріям:

- клінічна ремісія: при повному відновленні пігменту в вогнищах ураження (75-100% клінічний ефект; індекс VASI = 0-15%, індекс VIDA = -1 ступінь, індекс DLQI = 0-5 бали; дерматоскопічна пігментна ознака – 2-3 бали, дерматоскопічна судинна ознака – 0 балів);
- значне покращення: при відновленні пігменту 50-75% в вогнищах ураження (клінічний ефект 50-75%; індекс VASI = 0-25%, індекс VIDA = -1 ступінь, індекс DLQI = 0-10 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 1-3 бали, дерматоскопічна судинна ознака – 0-1 бал);
- покращення: при відновленні пігменту 25-50% в вогнищах ураження (клінічний ефект 25-50%; індекс VASI = 0-35%, індекс VIDA = -1 ступінь, індекс DLQI = 0-20 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 1-2 бали, дерматоскопічна судинна ознака – 0-2 бали);
- незначне покращення: при відновленні пігменту 1-25% в вогнищах ураження (клінічний ефект 1-25%; індекс VASI = 0-50%, індекс VIDA = -1-0 ступінь, індекс DLQI = 0-30 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 0-2 бал, дерматоскопічна судинна ознака – 0-2 бали);

- відсутність ефекту: при відсутності відновленні пігменту в вогнищах ураження (клінічний ефект 0-2%; індекс VASI = 0-50%, індекс VIDA = 0 ступінь, індекс DLQI > 10 балів; дерматоскопічна пігментна ознака – 0-1 бал, дерматоскопічна судинна ознака – 0-3 бали).

Результати лікування оцінювали через 8 і 16 тижнів, а також через 2 роки. Переносимість лікування була задовільною. Пацієнтів із клінічною ремісією та значним покращенням, а також із покращенням та незначним покращенням було об'єднано для статистичного аналізу.

Повне відновлення пігменту та значне покращення відзначалося у 43 (40,2%) хворих, включаючи 26 (46,4%) з основної групи і 17 (33,3%) з групи порівняння (p=0,236). Відсутність ефекту (до 24% відновлення) спостерігалось у 29 (27,1%) хворих (p=0,388). Через 16 тижнів покращення було частіше у основній групі – 38 (67,9%) проти 24 (47,1%) у групі порівняння (p=0,045). Відсутність ефекту спостерігалась у 13 (12,1%) хворих (p=0,378).

Оцінка індексу VASI показала, що через 8 тижнів індекс становив 4,00 [1,00; 6,50] в основній групі та 5 [1,00; 7,00] у групі порівняння (p=0,853). Через 16 тижнів індекс VASI був нижчим у основній групі – 2,00 [0,00; 2,50] проти 4 [1,00; 5,00] (p=0,048).

Індекс VIDA через 8 тижнів показав прогресування вітиліго у 3 (2,8%) хворих, а активну репігментацію у 74 (69,7%), без достовірної різниці між групами (p=0,187). Через 16 тижнів активна репігментація була у 48 (87,5%) в основній групі і 38 (74,5%) у групі порівняння (p=0,531).

Індекс DLQI через 8 тижнів не виявив достовірної різниці (p=0,154), але через 16 тижнів він був нижчим у основній групі – 1 [0; 4] проти 3 [1; 5] у групі порівняння (p=0,042).

Показники гідратації через 8 тижнів були вищими у основній групі – 44,5 [38,75; 48,0] у.о. порівняно з 40,0 [30,0; 48,5] у групі порівняння (p=0,009), а через 16 тижнів – 48,0 [44,0; 52,0] у.о. проти 42,0 [32,5; 48,5] (p<0,001).

При оцінці трендів змін гідратації через 8 тижнів після початку лікування не було виявлено достовірної різниці (p=0,418) між пацієнтами основної групи

та групи порівняння. Так, зниженими показники гідратації через 8 тижнів лікування були у 41 (38,3%) хворих, в тому числі у 23 (45,1%) хворих, які лікувались традиційно и у 18 (32,1%) хворих, комбінована терапія яких включала МКС і АМК.

Через 16 тижнів після початку терапії зниження гідратації спостерігалося у 22 (20,6%) хворих, включаючи 14 (27,5%) хворих групи порівняння та лише 8 (14,3%) з основної групи, але статистично значущої різниці не виявлено (p=0,232). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо судинної дерматоскопічної ознаки, проте без достовірних відмінностей через 8 (p=0,344) та 16 (p=0,139) тижнів.

Пігментна дерматоскопічна ознака показала покращення, але також без статистично значущих відмінностей через 8 (p=0,309) та 16 тижнів (p=0,373). Відновлення пігменту через 8 тижнів досягнуто у 17 (15,9%) хворих, а через 16 тижнів у 28 (26,2%). Відсутність пігментації була у 33 (30,8%) хворих через 8 тижнів і знизилася до 13 (12,1%) через 16 тижнів.

Позитивна динаміка лікування спостерігалася за результатами УЗД шкіри, але статистично достовірної різниці у товщині епідермісу та дерми не було виявлено через 8 та 16 тижнів. Шкірний кровотік нормалізувався у 91 (85%) хворих через 8 тижнів і у 96 (89,7%) через 16 тижнів, з достовірною різницею між групами через 8 (p=0,001) та 16 тижнів (p<0,001).

Порівняльний аналіз результатів показав, що через 8 тижнів лікування ремісія та значне покращення спостерігалися у 26 (46,4%) хворих основної групи та 17 (33,4%) групи порівняння. Через 16 тижнів ці показники були ще вищими – 38 (67,9%) проти 24 (47,1%) (p<0,05).

Індекси VASI, VIDA, DLQI показали більш виражену позитивну динаміку у основній групі з комбінованою терапією (МКС і АМК). Через 16 тижнів медіана індексу VASI була нижчою у основній групі – 2 [0; 2,5] проти 4 [1; 5] у групі порівняння (p=0,048), а індекс DLQI – 1 [0; 4] проти 3 [1; 5] (p=0,042).

При порівнянні показників гідратації по групам лікування виявили, що через 8 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник

гідратації становив 44,5 [38,75; 48,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння – 40,0 [30,0; 48,5] у.о., різниця між групами виявилась статистично достовірною (p=0,009); через 16 тижнів після початку лікування у пацієнтів основної групи показник гідратації становив 48,0 [44,0; 52,0] у.о., а у пацієнтів групи порівняння - 42,0 [32,5; 48,5] у.о. (p<0,001).

Найбільш виражені результати лікування серед дерматоскопічних ознак простежені за пігментною дерматоскопічною ознакою. Так, помірне та повне відновлення пігменту через 8 тижнів лікування досягнуто у майже половини – 26 (46,4%) хворих основної групи і лише у третини – 17 (33,4 %) хворих в групі порівняння. Ще більш виразно дана тенденція простежена через 16 тижнів лікування. Помірне та повне відновлення пігменту через 16 тижнів лікування досягнуто у майже двох третин – 38 (67,9%) хворих основної групи і лише у половини – 26 (51%) хворих в групі порівняння.

Через 8 тижнів після початку лікування об'ємна швидкість кровотоку в основній групі становила 0,08 [0,07; 0,09] мл/см³/хв., у групі порівняння — 0,06 [0,06; 0,08] мл/см³/хв (p=0,001). Через 16 тижнів ці показники були 0,09 [0,07; 0,09] мл/см³/хв. та 0,07 [0,06; 0,08] мл/см³/хв. відповідно (p<0,001). Це вказує на високу ефективність лікування, особливо при використанні клітинних технологій поряд з традиційною терапією [16, 20].

Віддалені результати також підтвердили ефективність методу, що включає клітинні технології МКС та АМК і вузькосмугову фототерапію УФБ 311 нм. Клінічна ремісія та значне покращення протягом двох років спостерігались у 64 (59,8%) хворих, частіше в основній групі – 39 (69,6%) проти 25 (49%) в групі порівняння (p=0,033). Відсутність ефекту та рецидиви були у 21 (19,6%) хворих, причому частіше в групі порівняння – 15 (29,4%) проти 6 (10,7%) в основній групі (p=0,027).

Через 2 роки індекс VASI був значно нижчим у основній групі – 2,00 [0,00; 2,00] порівняно з групою порівняння – 4,0 [2,00; 5,50] (p=0,032). Індекс DLQI також був кращим в основній групі – 1,00 [0,00; 5,00] проти 5 [0,00; 5,00] (p=0,032).

Активна репігментація (індекс VIDA -1 ступінь) через 2 роки досягнута у 85 (79,4%) хворих, частіше в основній групі – 49 (87,5%) проти 36 (70,6%) в групі порівняння (p=0,034). Незначна судинна ознака (1 бал) була тільки у 8 (15,7%) хворих групи порівняння (p=0,002).

Таким чином, віддалені результати підтвердили ефективність методу лікування з використанням клітинних технологій МКС та АМК у поєднанні з вузькосмуговою фототерапією 311 нм.

Висновки до розділу 7

В роботі наведено теоретично обґрунтоване та нове розв'язання важливої науково-практичної задачі – підвищення ефективності лікування хворих на вітиліго з використанням методу клітинних технологій (меланоцитарно-кератіноцитарної суспензії та аутомезоконцентрату) і вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм, на підставі вивчення загально-клінічних, гістологічних, імунно-гістохімічних і біофізичних особливостей вітиліго.

Показано, що серед хворих на вітиліго переважали особи активного репродуктивного віку – 63 (58,9%) хворих. При цьому пусковим фактором вітиліго найчастіше є стрес – у 48 (44,9%), частіше у чоловіків, ніж у жінок – 23 (51,1%) і 25 (40,3%) хворих відповідно (статистичної достовірності не виявлено); гормональні порушення – у 17 (15,9%) хворих, достовірно частіше у жінок, ніж у чоловіків – 15 (24,2%) і 2 (4,4%) хворих відповідно (p=0,007). Аналіз клінічних особливостей показав, що генералізована форма вітиліго була у 78 (72,9%) хворих, локальна – у 29 (27,1%) хворих.

Вивчення біофізичних параметрів шкіри виявило зниження гідратації у 62 (57,9%) хворих. Змінений кровотік за результатами доплерографії виявили у 20 (19%) хворих. Повна втрата пігменту за результатами дерматоскопічного дослідження була у 99 (92,5%) хворих, часткова – у 8 (7,5%) хворих.

Клініко-імунологічні зіставлення виявили, що ЦІК дрібні були підвищені у 31 (29%) хворих; у 22 (21,2%) хворих показники NK клітин (CD3-CD56+) були порушені; вміст цитотоксичних клітин (CD3+CD56+) було порушено

у 26 (24,3%) хворих; вміст Т лімфоцитів (CD3+CD19-) - у 15 (14%) хворих; вміст В лімфоцитів (CD3-CD19+) - у 28 (26,2%) хворих. Ці порушення носили різновекторний характер і потребують подальших досліджень.

Клініко-гістологічні та імунно-гістохімічні дослідження виявили повну відсутність меланоцитів в вогнищах вітиліго за результатами Мелан А і S100, збільшення лімфогістіоцитарних інфільтратів з переважанням CD3, збільшення кількості CD4 і CD8, при цьому CD4 > CD8.

Розроблений оригінальний комбінований метод лікування хворих на вітиліго, що полягає у використанні клітинних технологій –МКС та АМК, та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм. Впровадження розробленого комбінованого метода лікування хворих на вітиліго через 16 тижнів після початку терапії сприяло повній та частковій репігментації вогнищ вітиліго у 38 (67,9%) хворих, в групі із застосуванням тільки традиційної терапії – у 24 (47,1%) хворих (p=0,045). Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась відновленням порушених біофізичних параметрів шкіри, шкірного кровотоку за результатами УЗ дослідження шкіри, виразним позитивним впливом на якість життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретично обґрунтоване та нове розв'язання важливої науково-практичної задачі сучасної дерматовенерології – підвищенні ефективності лікування хворих на вітиліго шляхом розробки комбінованої патогенетичної терапії з використанням клітинних технологій та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм з урахуванням результатів біофізичних, загально-клінічних та імуногістохімічних досліджень.

1. Встановлено клініко-епідеміологічні особливості у хворих на вітиліго: переважають особи працездатного віку до 49 років – 80,4%; у переважної кількості хворих вік дебюту був до 20 років – 51,4%; серед генералізованих форм вітиліго переважав акрофаціальний тип – у 29% хворих; серед локальних форм переважав вогнищевий тип – 16,8%; серед пускових факторів вітиліго найчастіше зустрічались стрес – у 44,9% та пошкодження шкіри - у 24,3%. Медіана індексу якості життя DLQI складала 6, що відповідає помірному впливу на якість життя. Статистично достовірної різниці між хворими чоловіками та жінками у віку, віку початку захворювання, формі захворювання, впливу стресу та пошкоджень шкіри на початок захворювання, впливу вітиліго на якість життя не було. Встановлено, що гормональні порушення передували дебюту вітиліго достовірно частіше у жінок, ніж у чоловіків – 24,2% і 4,4% хворих відповідно (p=0,007).
2. При клініко-лабораторному дослідженні гормонів щитоподібної залози встановлено: підвищені АТПО - у 19,6% хворих, змінений ТТГ у 14,9% хворих, змінений Т4 вільний - у 17,8%, ці зміни мали різнонаправлений вектор, що свідчить про необхідність подальшого дослідження та аналізу патології щитоподібної залози у хворих з вітиліго. При дослідженні імунологічних показників встановлено: підвищені дрібні ЦІК спостерігались у 29% хворих, зміненими NK клітини (CD3-CD56+) були у 20,6% хворих, цитотоксичні клітини (CD3+CD56+) – у 24,3%,

Т-лімфоцити (CD3+CD19-) – у 14%, В- лімфоцити (CD3-CD19+) – у 26,2%; ці зміни також носили різновекторний характер і потребують подальшого дослідження ролі аутоімунних порушень в патогенезі вітиліго.

3. При дослідженні біофізичних змін шкіри зниження гідратації спостерігалось у 57,9% хворих, змінена швидкість кровотоку - у 18,7% хворих. При вивченні дерматоскопії вогнищ ураження пігментна ознака була повністю відсутня у 92,5%, помірно виражена судинна ознака (поодинокі або окремі судинні гілочки і крапкові судинні глобули, незначна лівидність до 30% площі вогнища) виявлена лише у жінок – 3,2%. Достовірних відмінностей у біофізичних змінах шкіри залежно від статі не виявлено. Виявлені зміни біофізичних параметрів ураженої шкіри у хворих відображають комплексні порушення її функціонування, які можуть впливати на повноцінність меланогенезу, а оцінка цих змін в динаміці може бути корисною для оптимізації режиму лікування хворих на вітиліго.
4. Проведені гістологічні та імуногістохімічні дослідження показали відсутність меланоцитів в епідермісі у всіх досліджуваних випадках при використанні фарбування гематоксилін-еозином та специфічного фарбування (Мелан А, S100) до лікування, що є характерним для вітиліго, та наявність S100 у 31,8% пацієнтів в клітинах Лангерганса, розташованих в периваскулярном інфільтраті дерми та в поодиноких клітинах інфільтрату підшкірної жирової клітковини. Відсутність меланоцитів в ділянках ураженої шкіри служить обґрунтуванням використання в лікуванні хворих на вітиліго клітинних технологій, спрямованих на заповнення недостатньої кількості меланоцитів в ураженій шкірі.
5. Розроблено оригінальний комбінований метод лікування вітиліго, що включає клітинні технології (МКС, АМК) та вузькосмугову фототерапію із довжиною хвилі 311 нм, який демонструє високу ефективність. Позитивний ефект (ремісія та значне покращення) через 16 тижнів після начала терапії зареєстрований достовірно частіше у хворих основної групи (клітинні технології та вузькосмугова фототерапія

із довжиною хвилі 311 нм) ніж у хворих групи порівняння (вузькосмугова фототерапія із довжиною хвилі 311 нм та зовнішня терапія) (67,9% проти 47,1%; p<0,05). Позитивний клінічний ефект супроводжувався реєстрацією достовірної різниці в індексі VASI (в основній групі – 2 [0,00; 2,50], в групі порівняння – 4 [1,00; 5,00], p=0,048); в індексі DLQI (1[0,00; 4,00] проти 3[1,00; 5,00], p=0,042); гідратації (48 [44,0; 52,0] проти 42 [32,5-48,5] у.о., p=0,001); об'ємної швидкості кровотоку (0,09 [0,07; 0,09] проти 0,07 [0,06; 0,08] мл/см3/хв, p<0,001), а також позитивної динаміки при аналізі імуногістохімічних змін по S100 (78,6% проти 52,9%; p=0,008) та Мелан А (51,8% проти 31,4%; p=0,032).

Віддалені результати продемонстрували збереження цієї тенденції: позитивний ефект достовірно частіше спостерігався у хворих основної групи (69,6% проти 49%, p=0,033), зберігалась достовірна різниця в індексі VASI (в основній групі – 2 [0,00; 2,00], в групі порівняння – 4 [2,00; 5,50], p=0,032) та в індексі DLQI (1 [0,00; 5,00] проти 5 [0,00; 5,00], p=0,037). Відсутність ефекту та рецидиви зустрічались достовірно частіше серед хворих групи порівняння (29,4% проти 10,7%, p=0,027).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі на вітиліго на першому етапі потребують повного клініко-лабораторного та інструментального дослідження з метою виявлення супутніх захворювань (особливо патології щитоподібної залози), можливих тригерних факторів, що провокують подальший розвиток та прогресування дерматозу та впливають на ефективність терапії.
2. Для визначення ступеня вираженості вітиліго і подальшої тактики ведення хворих рекомендується використовувати дерматологічні клінічні індекси (VASI, VIDA, DLQI).
3. Для моніторингу ефективності терапії доцільно в динаміці визначати дерматоскопічний пігментний індекс.
4. При стабільній стадії вітиліго можливе застосування поряд із традиційною терапією, високотехнологічного та ефективного метода клітинної терапії – МКС і АМК.
5. Хворі на вітиліго потребують подальшого диспансерного спостереження з метою попередження розвитку рецидивів і вирішення питань щодо доцільності повторних курсів терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Зупанец ИА, Мисюрева СВ, Прописнова ВВ, редакторы. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: Учебное пособие для студентов специальностей «Фармация», «Клиническая фармация», «Лабораторная диагностика» вузов. 3-е изд, перераб. и доп. Харьков: Издательство НФаУ: Золотые страницы; 2005. 200 с.
2. Калюжна ЛД. Вікові аспекти патогенезу хронічних дерматозів у жінок. Вороненко ЮВ, редактор. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені ПЛ. Шупика. Київ: НМАПО; 2008, с. 301-7.
3. Карпенко К. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль, с. 120-1.
4. Карпенко К. Етіологія та патогенез вітиліго, огляд літератури. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лист 20, Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 48-9.
5. Карпенко К. Методи лікування вітиліго, огляд літератури. В: Збірник XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2021 Квіт 12-14, Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Горбачевського; 2021, с.175.
6. Карпенко КС. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго. В: Збірник XXVIII міжнародної науково практичної конференції молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О.Валяшка; 2021 Берез 18-19; Харків. Харків; 2021, с. 342-3.
7. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. Київ: Видавничий дім "Медкнига"; 2020. 228 с.

8. Кутасевич ЯФ, Уманец ТР. Эффективность и безопасность применения топических ингибиторов кальциневрина в педиатрии. Укр Мед Часопис. 2014;101(3):46-53.
9. Мавров ИИ, Болотная ЛА, Сербина ИМ. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей. Харьков: Факт; 2007. 792 с.
10. Пихтєєв ДМ, Карпенко КС, Цепколенко ГВ, Цепколенко ВО, винахідники. Пихтєєв ДМ, Карпенко КС, Цепколенко ГВ, Цепколенко ВО, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на корисну модель № 99068. 2015 Трав 12. Україна. 1 с.
11. Степаненко ВІ, Чоботарь АІ, Бондарь СО. Дерматологія і венерологія: Підручник для мед. ВНЗ І-ІІІ р.а. Київ; 2015. 336 с.
12. Цепколенко В, Карпенко К, Пыхтеев Д. Клеточные технологии в лечении витилиго: обзор методик. Нувель Естетік. 2014;(5):68-73.
13. Цепколенко В, Карпенко К. Методи лікування вітиліго. Огляд літератури. Дерматол Венерол. 2020;(1):57-63.
14. Цепколенко В, Карпенко К. Современный взгляд на этиопатогенез витилиго. Обзор литературы. Дерматовенерол Косметол. 2020;6(1-2):55-9.
15. Цепколенко ВА, Карпенко ЕС. Репигментация кожи с использованием клеточных технологий. Обзор литературы. Вест Эстет Мед. 2014;14(3/4):90-104.
16. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматол Венерол. 2023;99(1):20-4. doi: 10.33743/2308-1066-2023-1-20-24.
17. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні й імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго. Art Med. 2020;(3):160-6.
18. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні та імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В:

Збірник тез XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 319-20.

19. Цепколенко ВО, Цепколегко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколегко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент на винахід No 116071. 12 Трав 2018. Україна. 5 с.
20. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС. Власний досвід застосування клітинних технологій у комплексній терапії стабільної форми вітиліго. Укр Журн Дерматол, Венерол, Косметол. 2017;(1):70-5.
21. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС. Клинический опыт применения клеточных технологий в комбинированной терапии витилиго [Интернет]. Kosmetik Inter. 2017;(3). Доступно на: https://www.estetic-gid.ru/news_doctor/ki_3_2017/.
22. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Пихтєєв ДМ, Самойленко ТВ, Яременко КМ, Самарський ІМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Пихтєєв ДМ, Самойленко ТВ, Яременко КМ, Самарський ІМ, патентовласники. Спосіб отримання кріолізату тромбоцитів людини. Патент на корисну модель № 112536; 2016 Вер 26. Україна. 5 с.
23. Acikel C, Ulkur E, Celikoz B. Carbon dioxide laser resurfacing and thin skin grafting in the treatment of "stable and recalcitrant" vitiligo. Plast Reconstr Surg. 2003;111(3):1291-8. doi: 10.1097/01.PRS.0000047023.07901.0A.
24. Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. Dermatol Surg. 1995;21(4):295-300. doi: 10.1111/j.1524-4725.1995.tb00176.x.
25. Ahmed F, Moseley I, Ragi SD, Ouellette S, Rao B. Vitiligo in underrepresented communities: An All of Us database analysis. J Am Acad Dermatol. 2023;88(4):945-8. doi: 10.1016/j.jaad.2022.11.027.

26. Ahmed JN, Masood S. Vitiligo. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559149/.

27. Alanen E, Nuutinen J, Nicklén K, Lahtinen T, Mönkkönen J. Measurement of hydration in the stratum corneum with the Moisture Meter and comparison with the Corneometer. Skin Res Technol. 2004;10(1):32-7. doi: 10.1111/j.1600-0846.2004.00050.x.

28. Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultra sound. J Invest Dermatol. 1979;72(1):17-9. doi: 10.1111/1523-1747.ep12530104.

29. Almasi-Nasrabadi M, Amoli MM, Robati RM, Rajabi F, Ghalamkarpour F, Gauthier Y. CDH1 and DDR1 common variants confer risk to vitiligo and autoimmune comorbidities. Gene. 2019;700:17-22. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.026.

30. Anbar TS, Moftah NH, El-Khayyat MAM, El-Fakahany HM, Abdel-Rahman AT, Saad EK. Syringes versus Chinese cups in harvesting suction-induced blister graft: a randomized split-body study. Int J Dermatol. 2018;57(10):1249-52. doi: 10.1111/ijd.14040.

31. Andreassi L, Pianigiani E, Andreassi A, Taddeucci P, Biagioli M. A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo. Int J Dermatol. 1998;37(8):595-8. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00411.x.

32. Angeletti F, Kaufmann R. Suction blister epidermal graft (SBEG) – an easy way to apply this method. J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17(4):468-71. doi: 10.1111/ddg.13801.

33. Aslanian FMP, Figueira AL, Cuzzi T et al. Histopathology of vitiligo. In: Picardo M, Taïeb A, editors. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag; 2010, p. 25-32.

34. Atanackovic D, Nowottne U, Freier E, Weber CS, Meyer S, Bartels K, et al. Acute psychological stress increases peripheral blood CD3+CD56+ natural killer T cells in healthy men: possible implications for the development and

treatment of allergic and autoimmune disorders. Stress. 2013;16(4):421-8. doi: 10.3109/10253890.2013.777702.

35. Attili R, Attili SK. Vitiligo pathogenesis is interlinked with pigment homeostasis: A new concept. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(6):630-4. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_900_16.
36. Babu A, Thappa DM, Jaisankar TJ. Punch grafting versus suction blister epidermal grafting in the treatment of stable lip vitiligo. Dermatol Surg. 2008;34(2):166-78. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.34034.x.
37. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2017;153(7):666-74. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002.
38. Baxter AG, Smyth MJ. The role of NK cells in autoimmune disease. Autoimmunity. 2002;35(1):1-14. doi: 10.1080/08916930290005864.
39. Beck AJ, Phillips J, Smith-Thomas L, Short RD, MacNeil S. Development of a plasma-polymerized surface suitable for the transplantation of keratinocyte-melanocyte cocultures for patients with vitiligo. Tissue Eng. 2003;9(6):1123-31. doi: 10.1089/10763270360728035.
40. Behl PN, Bhatia RK. Treatment of vitiligo with autologous thin Thiersch's grafts. Int J Dermatol. 1973;12(5):329-31. doi: 10.1111/j.1365-4362.1973.tb00068.x.
41. Bellei B, Pitisci A, Ottaviani M, Ludovici M, Cota C, Luzi F, et al. Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. PLoS One. 2013;8(3):e59782. doi: 10.1371/journal.pone.0059782.
42. Benzekri L, Gauthier Y, Hamada S, Hassam B. Clinical features and histological findings are potential indicators of activity in lesions of common vitiligo. Br J Dermatol. 2013;168(2):265-71. doi: 10.1111/bjd.12034.
43. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. J Dermatol. 2021;48(3):252-70. doi: 10.1111/1346-8138.15743.
44. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Dermatol. 2020;236(6):571-92. doi: 10.1159/000506103.

45. Bhatta AK, Keyal U, Liu Y. Application of high frequency ultrasound in dermatology. Discov Med. 2018;26(145):237-42.

46. Bhingradia YM, Patel NK. Pinhole technique for cobblestoning in patients post mini-punch grafting for stable vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021;87(6):861-3. doi: 10.25259/IJDVL_397_20.

47. Bhor U, Pande S. Scoring systems in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(4):315-21. doi: 10.4103/0378-6323.26722.

48. Bibeau K, Pandya AG, Ezzedine K, Jones H, Gao J, Lindley A, et al. Vitiligo prevalence and quality of life among adults in Europe, Japan and the USA. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(10):1831-44. doi: 10.1111/jdv.18257.

49. Birol A, Kisa U, Kurtipek GS, Kara F, Kocak M, Erkek E, et al. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. Int J Dermatol. 2006;45(8):992-3.

50. Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. J Am Acad Dermatol. 1995;33(6):990-5. doi: 10.1016/0190-9622(95)90292-9.

51. Böhm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, et al. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20(3):365-78. doi: 10.1111/ddg.14713.

52. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology: 2-Volume Set; 4th edition. Elsevier; 2018. 2880 p.

53. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(1):52-67. doi: 10.1007/s12016-017-8622-7.

54. Bouceiro Mendes R, Alpalhão M, Filipe P. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022;38(3):215-23. doi: 10.1111/phpp.12740.

55. Ceresnie MS, Warbasse E, Gonzalez S, Pourang A, Hamzavi IH. Implementation of the vitiligo area scoring index in clinical studies of patients

with vitiligo: a scoping review. Arch Dermatol Res. 2023;315(8):2233-59. doi: 10.1007/s00403-023-02608-3.

56. Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):243-5. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.108.
57. Chang WL, Ko CH. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. Cells. 2023;12(6):936. doi: 10.3390/cells12060936.
58. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. Med Res Rev. 2021;41(2):1138-66. doi: 10.1002/med.21754.
59. Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hung CS, Hung CM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. J Am Acad Dermatol. 2004;51:68-74. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.013.
60. Chivu AM, Bălășescu E, Pandia LD, Nedelcu RI, Brînzea A, Turcu G, et al. Vitiligo-Thyroid Disease Association: When, in Whom, and Why Should It Be Suspected? A Systematic Review. J Pers Med. 2022;12(12):2048. doi: 10.3390/jpm12122048.
61. Cho HK, Eun LY, Song JS, Kang WH, Ro BI. A Case of Vitiligo after Kawasaki's Disease. Ann Dermatol. 2009;21(1):75-7. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.75.
62. Custurone P, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Altavilla D, Bitto A, et al. Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New Treatments. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11429. doi: 10.3390/ijms222111429.
63. Dellatorre G, Bertolini W, Castro CCS. Optimizing suction blister epidermal graft technique in the surgical treatment of vitiligo. Bras Dermatol. 2017;92(6):888-90.
64. Dicle O. Assessment Methods in Vitilig. J Pigmentary Disor. 2015;2:1 doi: 10.4172/2376-0427.1000160.

65. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4910. doi: 10.3390/ijms24054910.

66. Dong DK, Pan ZY, Zhang J, Lu XF, Jin C, Tao SQ, Yang LJ. Efficacy and Safety of Targeted High-Intensity Medium-Band (304-312 nm) Ultraviolet B Light in Pediatric Vitiligo. Pediatr Dermatol. 2017;34(3):266-70. doi: 10.1111/pde.13098.

67. Du AX, Gniadecki R, Osman M. Biomarkers of B cell activation in autoimmune connective tissue diseases: More than markers of disease activity. Clin Biochem. 2022;100:1-12. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.11.009.

68. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. Br J Dermatol. 2022;186(1):18-29. doi: 10.1111/bjd.20596.

69. Eves PC, Bullett NA, Haddow D, Beck AJ, Layton C, Way L, et al. Simplifying the delivery of melanocytes and keratinocytes for the treatment of vitiligo using a chemically defined carrier dressing. J Invest Dermatol. 2008;128(6):1554-64. doi: 10.1038/sj.jid.5701214.

70. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. Am J Clin Dermatol. 2021;22(6):757-74. doi: 10.1007/s40257-021-00631-6.

71. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. Pigment Cell Melanoma Res. 2012;25(3):E1-13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.

72. Falabella R, Arrunategui A, Barona MI, Alzate A. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. J Am Acad Dermatol. 1995;32(2 Pt 1):228-32. doi: 10.1016/0190-9622(95)90131-0.

73. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. Pigment Cell Melanoma Res. 2009;22(1):42-65. doi: 10.1111/j.1755-148X.2008.00528.x.

74. Feily A. Vitiligo Extent Tensity Index (VETI) score: a new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. Dermatol Pract Concept. 2014;4(4):81-4. doi: 10.5826/dpc.0404a18.

75. Fongers A, Wolkerstorfer A, Nieuweboer-Krobotova L, Krawczyk P, Tóth GG, van der Veen JP. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. Br J Dermatol. 2009;161(5):1105-11. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09367.x.

76. Gan EY, van Geel N, Goh BK. Repigmentation of leucotrichia in vitiligo with noncultured cellular grafting. Br J Dermatol. 2012;166(1):196-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10540.x.

77. Gandhi K, Ezzedine K, Anastassopoulos KP, Patel R, Sikirica V, Daniel SR, et al. Prevalence of Vitiligo Among Adults in the United States. JAMA Dermatol. 2022;158(1):43-50. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.4724.

78. Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. J Am Acad Dermatol. 1992;26(2 Pt 1):191-4. doi: 10.1016/0190-9622(92)70024-a.

79. Gauthier Y, Taïeb A. A new and simple classification of segmental vitiligo of the face. JEADV. 2008:FP1240.

80. Goh BK, van Geel NAC, Ongenae K, Naeyaert JM. Cellular grafting and repigmentation in vitiligo. Expert Rev Dermatol 2006;1:121–9.

81. Goyal U, Pan J, Cui H, Stea B. Does ultrasound measurement improve the accuracy of electronic brachytherapy in the treatment of superficial non-melanomatous skin cancer? J Contemp Brachytherapy. 2017;9(1):14-9. doi: 10.5114/jcb.2017.65476.

82. Guerra L, Capurro S, Melchi F, Primavera G, Bondanza S, Cancedda R, et al. Treatment of "stable" vitiligo by Timedsurgery and transplantation of cultured

epidermal autografts. Arch Dermatol. 2000;136(11):1380-9. doi: 10.1001/archderm.136.11.1380.

83. Guerra L, Primavera G, Raskovic D, Pellegrini G, Golisano O, Bondanza S, et al. Erbium:YAG laser and cultured epidermis in the surgical therapy of stable vitiligo. Arch Dermatol. 2003;139(10):1303-10. doi: 10.1001/archderm. 139.10.1303.

84. Gupta S, Goel A, Kanwar AJ, Kumar B. Autologous melanocyte transfer via epidermal grafts for lip vitiligo. Int J Dermatol. 2006;45(6):747-50. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02694.x.

85. Gupta S, Goel A, Kanwar AJ. Surgical management of lip vitiligo. In: Gupta BS, Olsson MJ, Kanwar AJ, Ortonne JP, editors. Surgical Management of Vitiligo. Singapore: Blackwell Publishing; 2007, p. 211-9.

86. Gupta S, Jain VK, Saraswat PK. Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo. Dermatol Surg. 1999;25(12):955-8. doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.99069.x.

87. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1):99-104. doi: 10.1067/mjd.2003.415.

88. Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. Int J Dermatol. 1999;38(4):306-9. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00702.x.

89. Gupta V, Taneja N, Sati HC, Sreenivas V, Ramam M. Evaluation of 'not relevant' responses on the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the DLQI-R scoring modification among Indian patients with vitiligo. Br J Dermatol. 2021;184(1):168-9. doi: 10.1111/bjd.19424.

90. Hann SK, Chang JH, Lee рис, Kim SM. The classification of segmental vitiligo on the face. Yonsei Med J. 2000;41(2):209-12. doi: 10.3349/ymj.2000.41.2.209.

91. Hatchome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. J Am Acad Dermatol. 1990;22:87-91. doi: 10.1016/0190-9622(90)70013-8.

92. Hayran Y, Özge Ergen G, Özmen F. The relationship between non-segmental Vitiligo, HLA genotype and oxidative stress. Int J Clin Pract. 2021;75(3):e14024. doi: 10.1111/ijcp.14024.

93. Holla AP, Parsad D. Vitiligo surgery: its evolution as a definite treatment in the stable vitiligo. G Ital Dermatol Venereol. 2010;145(1):79-88.

94. Hu Z, Wang T. Beyond skin white spots: Vitiligo and associated comorbidities. Front Med (Lausanne). 2023;10:1072837. doi: 10.3389/fmed.2023.1072837.

95. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. Autoimmun Rev. 2016;15(4):335-43. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.006.

96. Ju HJ, Bae JM, Lee RW, Kim SH, Parsad D, Pourang A, et al. Surgical Interventions for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2021;157(3):307-16. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5756.

97. Kahn AM, Cohen MJ, Kaplan L, Highton A. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting–a preliminary report. J Am Acad Dermatol. 1993;28;773-4.

98. Kahn AM, Cohen MJ. Repigmentation in vitiligo patients. Melanocyte transfer via ultra-thin grafts. Dermatol Surg. 1998;24(3):365-7.

99. Kahn AM, Cohen MJ. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting. J Am Acad Dermatol. 1995;33(4):646-8. doi: 10.1016/0190-9622(95)91287-8.

100. Kang H, Lee S. Prevalence and incidence of vitiligo and associated comorbidities: a nationwide population-based study in Korea. Clin Exp Dermatol. 2023;48(5):484-9. doi: 10.1093/ced/llad028.

101. Kar BR, Raj C. Suction Blister Epidermal Grafting for Vitiligo Involving Angles of Lip: Experience of 112 Patients. J Cutan Aesthet Surg. 2018;11(1):13-9. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_111_15.

102. Karadağ MF, Abbas İnandırıcı M. Ocular findings in patients with vitiligo: A single-center experience. J Fr Ophtalmol. 2022;45(9):1004-11. doi: 10.1016/j.jfo.2022.04.017.

103. Karpenko K. Combined treatment of stable vitiligo treatment using autologous cultured melanocytes and keratinocytes suspension. In: Abstact book: 28th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); 2019 October 9-13; Madrid. Madrid; 2019, 1 p.

104. Karpenko K, Tsepkolenko V. Combined treatment of stable vitiligo using cell technologies. Poster presentation and abstract presented at: 24th World Congress of Dermatology; 2019; Milan, Italy.

105. Kaufmann R, Greiner D, Kippenberger S, Bernd A. Grafting of in vitro cultured melanocytes onto laser-ablated lesions in vitiligo. Acta Derm Venereol. 1998;78(2):136-8. doi: 10.1080/000155598433485.

106. Kim NH, Jeon S, Lee HJ, Lee AY. Impaired PI3K/Akt activation-mediated NF-kappa inactivation under elevated TNF-alpha is more vulnerable to apoptosis in vitiliginous keratinocytes. J Invest Dermatol. 2007;127(11):2612-7.

107. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. J Am Acad Dermatol. 2012;67(3):478-87. doi: 10.1016/j.jaad.2011.12.016.

108. Kossakowska MM, Cieścińska C, Jaszewska J, Placek WJ. Control of negative emotions and its implication for illness perception among psoriasis and vitiligo patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(4):429-33. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03432.x.

109. Kota RS, Vora RV, Varma JR, Kota SK, Patel TM, Ganjiwale J. Study on Assessment of Quality of Life and Depression in Patients of Vitiligo. Indian Dermatol Online J. 2019;10(2):153-7. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_14_18.

110. Kubale R, Stiegler H, Weskott H-P, editors. Vascular Ultrasound: B-Mode, Color Doppler and Duplex Ultrasound, Contrast-Enhanced Ultrasound [Internet]. 1st Edition. Stuttgart: Thieme; 2023. doi:10.1055/b-006-160187.

111. Kucuksezer UC, Aktas CE, Esen F, Tahrali I, Akdeniz N, Gelmez MY, et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2021;12:622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.

112. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UV-B (311 nm) - a prospective study. Int J Dermatol. 2006;45(6):649-55. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02697.x.

113. Lahiri K, Malakar S. The concept of stability of vitiligo: a reappraisal. Indian J Dermatol. 2012;57(2):83-9. doi: 10.4103/0019-5154.94271.

114. Lakhani R, Prakash C, Tiwari S, Purohit S, Paliwal V, Mathur DK, et al. Scoring System in Dermatology. IOSR J Dent Med Sci. 2016;15(7 Ver. IX):89-99.

115. Lan CC, Ko YC, Tu HP, Wu CS, Lee CH, Wu CS, et al. Association study between keratinocyte-derived growth factor gene polymorphisms and susceptibility to vitiligo vulgaris in a Taiwanese population: potential involvement of stem cell factor. The British Journal of Dermatology. 2009;160(6):1180-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09064.x.

116. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. J Invest Dermatol. 1993;100(6):816-22. doi: 10.1111/1523-1747.ep12476645.

117. Lee AY, Jang JH. Autologous epidermal grafting with PUVA-irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. Int J Dermatol. 1998;37(7):551-4. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00437.x.

118. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. Ann Dermatol. 2012;24(2):115-25.

119. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea.Yonsei Med J. 2015;56(3):719-25.

120. Lerner AB, Halaban R, Klaus SN, Moellmann GE. Transplantation of human melanocytes. J Invest Dermatol. 1987;89(3):219-24. doi: 10.1111/1523-1747.ep12470973.

121. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Vitiligo: An Updated Narrative Review. Curr Pediatr Rev. 2021;17(2):76-91. doi: 10.2174/1573396316666201210125858.

122. LeWitt T, Tauscher R, Obiofuma G, Peterson J, Haddadin R, Kundu RV. Ocular manifestations of vitiligo: a systematic review. BMC Ophthalmol. 2023;23(1):120. doi: 10.1186/s12886-023-02777-9.

123. Li J, Fu WW, Zheng ZZ, Zhang QQ, Xu Y, Fang L. Suction blister epidermal grafting using a modified suction method in the treatment of stable vitiligo: a retrospective study. Dermatol Surg. 2011;37(7):999-1006. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01966.x.

124. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. Dermatol Ther. 2008;21(2):110-7. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00178.x.

125. Ma SH, Wu PC, Chang JY, Chang YT, Dai YX. Ocular Abnormalities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dermatol. 2022;238(5):813-22. doi: 10.1159/000522601.

126. Maamri A, Badri T. Sexual disorders in patients with vitiligo. Tunis Med. 2021;99(5):504-05.

127. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. Methods Mol Biol. 2019;1897:289-98. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.

128. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. Dermatol. 1999;198(2):133-9. doi: 10.1159/000018089.

129. Malakar S, Lahiri K. Punch grafting for lip leucoderma. Dermatol. 2004;208(2):125-8. doi: 10.1159/000076485.

130. Malik S, Cohen PR. Vitiligo-Associated Autoimmune Disorders: A Woman With Vitiligo and Incipient Hypothyroidism. Cureus. 2021;13(10):e19164. doi: 10.7759/cureus.19164.

131. Mapar MA, Safarpour M, Mapar M, Haghighizadeh MH. A comparative study of the mini-punch grafting and hair follicle transplantation in the treatment of refractory and stable vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):743-7. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.044.

132. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. An Bras Dermatol. 2022;97(4):478-90. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.008.

133. Maresca V, Roccella M, Roccella F, Camera E, Del Porto G, Passi S, et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. J Invest Dermatol. 1997;109(3):310-3. doi: 10.1111/1523-1747.ep12335801.

134. Marka A, Carter JB, Toto E, Hassanpour S. Automated detection of nonmelanoma skin cancer using digital images: a systematic review. BMC Med Imaging. 2019;19(1):21. doi: 10.1186/s12880-019-0307-7.

135. Matsuzaki K, Kumagai N. Treatment of vitiligo with autologous cultured keratinocytes in 27 cases. Eur J Plast Surg. 2013;36(10):651-6. doi: 10.1007/s00238-013-0875-7.

136. Menke HE, van Everdingen JJ. [The practice guideline 'vitiligo']. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. 2006;150(36):1976-81.

137. Merhi R, Canu D, Barnetche T, Duchez E, Gey A, Andreu N, et al. Assessment of Vitiligo Area Scoring Index (VASI), Facial-VASI and Vitiligo Extent Score using standardized photography of patients with vitiligo. Br J Dermatol. 2022;187(3):422-4. doi: 10.1111/bjd.21246.

138. Mohr N, Petersen J, Kirsten N, Augustin M. Epidemiology of Vitiligo – A Dual Population-Based Approach. Clin Epidemiol. 2021;13:373-82. doi: 10.2147/CLEP.S304155.

139. Morales-Sánchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero ML, Olguín-García MG, Jurado-Santa Cruz F. Impact of Vitiligo on Quality of Life. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(7):637-42. doi: 10.1016/j.ad.2017.03.007.

140. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. Pigment Cell Res. 2002;15(2):87-92. doi: 10.1034/j.1600-0749.2002.1o049.x.

141. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Int J Dermatol. 2005;44(10):841-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02226.x.

142. Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Arch Dermatol. 2004;140(10):1211-5. doi: 10.1001/archderm.140.10.1211.

143. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. Int J Dermatol. 2003;42(2):132-6. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01628.x.

144. Mulekar SV. Stable vitiligo treated by a combination of low-dose oral pulse betamethasone and autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Dermatol Surg. 2006;32(4):536-41. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32109.x.

145. Mutalik S, Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: A review with personal experience. Dermatol Surg. 2000;26(3):248-54. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.09182.x.

146. Mutalik S, Shah S, Sidwadkar V, Khoja M. Efficacy of Cyclosporine After Autologous Noncultured Melanocyte Transplantation in Localized Stable Vitiligo-A Pilot, Open Label, Comparative Study. Dermatol Surg. 2017;43(11):1339-47. doi: 10.1097/DSS.0000000000001190.

147. Na GY, Seo SK, Choi SK. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1998;38(4):580-4. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70121-5.

148. Nanda S, Relhan V, Grover C, Reddy BS. Suction blister epidermal grafting for management of eyelid vitiligo: special considerations. Dermatol Surg. 2006;32(3):387-91. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32078.x.

149. Nargis KN, Sharique AA, Parveen N. The intricacies of vitiligo with reference to recent updates in treatment modalities. Eur J Pharm Med Res. 2017;5(2):187-96.

150. Negruțiu M, Danescu S, Popa T, Baican A. Ultrasound in non-tumoral pathology of the skin. Med Ultrason. 2023;25(3):330-39. doi: 10.11152/mu-3929.

151. Nieradko-Iwanicka B, Przybylska D, Borzęcki A. A case-control study on immunologic markers of patients with vitiligo. Biomed Pharmacother. 2022;156:113785. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113785.

152. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 1998;134(12):1532-40. doi: 10.1001/archderm.134.12.1532.

153. Nordlund JJ. The pigmentary system and inflammation. Pigment Cell Res. 1992;5(5 Pt 2):362-5. doi: 10.1111/j.1600-0749.1992.tb00563.x.

154. Ohyama K, Baba M, Tamai M, Aibara N, Ichinose K, Kishikawa N, et al. Proteomic profiling of antigens in circulating immune complexes associated with each of seven autoimmune diseases. Clin Biochem. 2015;48(3):181-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.11.008.

155. Okamura K, Garber M, Harris JE. Gaining Insight into Vitiligo Genetics through the Lens of a Large Epidemiologic Study. J Invest Dermatol. 2021;141(4):718-21. doi: 10.1016/j.jid.2020.10.005.

156. Olsson MJ, Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldism, with a review of surgical techniques. Acta Derm Venereol. 1997;77(6):463-6. doi: 10.2340/0001555577463466.

157. Olsson MJ, Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. Br J Dermatol. 1998;138(4):644-8. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02177.x.

158. Olsson MJ, Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. Br J Dermatol. 1995;132:587-91.

159. Olsson MJ, Moellmann G, Lerner AB, Juhlin L. Vitiligo: repigmentation with cultured melanocytes after cryostorage. Acta Derm Venereol. 1994;74(3):226-8. doi: 10.2340/0001555574226228.

160. Park JM, Kim HJ, Bae BG, Park YK. A case of concurrent vitiligo and psoriasis. Ann Dermatol. 2009;21(3):330-3. doi: 10.5021/ad.2009.21.3.330.

161. Patel KR, Singam V, Rastogi S, Lee HH, Silverberg NB, Silverberg JI. Association of vitiligo with hospitalization for mental health disorders in US adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):191-7. doi: 10.1111/jdv.15255.

162. Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA, Jurado-Santa Cruz F, De la Torre-García ME, Cruz-Peralta ES, Olguín-García MG. Systematic Review of Clinimetric Instruments to determine the severity of Non-segmental Vitiligo. Australas J Dermatol. 2019;60(3):e178-85. doi: 10.1111/ajd.13008.

163. Phenix CP, Togtema M, Pichardo S, Zehbe I, Curiel L. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. J Pharm Pharm Sci. 2014;17(1):136-53. doi: 10.18433/j3zp5f.

164. Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A, Taddeucci P, Ierardi F, Andreassi L. Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo. Dermatol Surg. 2005;31(2):155-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31036.

165. Pillai J, Goyal N. Repigmentation of Segmental Vitiligo with Scalp and Pubic Follicular Unit Extraction Graft Transplantation. Int J Trichology. 2023;15(2):70-3. doi: 10.4103/ijt.ijt_41_22.

166. Raone B, Patrizi A, Gurioli C, Gazzola A, Ravaioli GM. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy: A 15-year experience from our Institute. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2018;34(5):302-6. doi: 10.1111/phpp.12382.

167. Raza IGA, Clarke AJ. B Cell Metabolism and Autophagy in Autoimmunity. Front Immunol. 2021;12:681105. doi: 10.3389/fimmu.2021.681105.

168. Ring J. Global recommendations for vitiligo management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(11):2157-58. doi: 10.1111/jdv.19490.

169. Rios-Duarte JA, Sanchez-Zapata MJ, Silverberg JI. Association of vitiligo with multiple cutaneous and extra-cutaneous autoimmune diseases: a nationwide cross-sectional study. Arch Dermatol Res. 2023;315(9):2597-603. doi: 10.1007/s00403-023-02661-y.

170. Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. The genetic architecture of vitiligo. Pigment Cell Melanoma Res. 2020;33(1):8-15. doi: 10.1111/pcmr.12848.

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

172. Rokni GR, Golpour M, Gorji AH, Khalilian A, Ghasemi H. Effectiveness and safety of topical tacrolimus in treatment of vitiligo. J Adv Pharm Technol Res. 2017;8(1):29-33. doi: 10.4103/2231-4040.197388.

173. Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatosurgical techniques for repigmentation of vitiligo. Int J Dermatol. 2006;45(4):411-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02486.x.

174. Rusfianti, Hamzavi IH. Surgical Therapies for Vitiligo. Dermatol Clin. 2017;35(2):193-203. doi: 10.1016/j.det.2016.11.009.

175. Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martinez-Rodriguez HG, Kubelis-Lopez DE, Zapata-Salazar NA, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. Exp Ther Med. 2021;21(4):312. doi: 10.3892/etm.2021.9743.

176. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. Annu Rev Immunol. 2020;38:541-66. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.

177. Salzes C, Abadie S, Seneschal J, Whitton M, Meurant JM, Jouary T, et al. The Vitiligo Impact Patient Scale (VIPs): Development and Validation of a Vitiligo Burden Assessment Tool. J Invest Dermatol. 2016;136(1):52-8. doi: 10.1038/JID.2015.398.

178. Samadi A, Yazdanparast T, Shamsipour M, Hassanzadeh H, Hashemi OM, Firooz R, et al. Stratum corneum hydration in healthy adult humans according to the skin area, age and sex: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(10):1713-21. doi: 10.1111/jdv.18297.

179. Sandru F, Carsote M, Albu SE, Dumitrascu MC, Valea A. Vitiligo and chronic autoimmune thyroiditis. J Med Life. 2021;14(2):127-30. doi: 10.25122/jml-2019-0134.

180. Sardi JR. Surgical treatment for vitiligo through hair follicle grafting: how to make it easy. Dermatol Surg. 2001;27(7):685-6. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.00311.x.

181. Sawant NS, Vanjari NA, Khopkar U. Gender Differences in Depression, Coping, Stigma, and Quality of Life in Patients of Vitiligo. Dermatol Res Pract. 2019;2019:6879412. doi: 10.1155/2019/6879412.

182. Schallreuter KU, Salem MA, Holtz S, Panske A. Basic evidence for epidermal H2O2/ONOO(-)-mediated oxidation/nitration in segmental vitiligo is supported by repigmentation of skin and eyelashes after reduction of epidermal H2O2 with topical NB-UVB-activated pseudocatalase PC-KUS. FASEB J. 2013;27(8):3113-22. doi: 10.1096/fj.12-226779.

183. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2001;44(6):999-1003. doi: 10.1067/mjd.2001.114752.

184. Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on Vitiligo pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 2021;34(2):236-43. doi: 10.1111/pcmr.12949.

185. Shoeib M, Farag AGA, Eltorgman M, Abdou AG. Evaluation of the Langerhans cells role in vitiligo and its relationship to NB-UVB. J Cosmet Dermatol. 2021;20(11):3642-8. doi: 10.1111/jocd.14012.

186. Singh A, Das D, Kurra S, Arava S, Gupta S, Sharma A. Dendritic cells and their associated pro-inflammatory cytokines augment to the inflammatory milieu in vitiligo skin. Cytokine. 2021;148:155598. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155598.

187. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of Vitiligo. Dermatol Clin. 2017;35(2):245-55. doi: 10.1016/j.det.2016.11.013.

188. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. J Invest Dermatol. 2021;141(2):265-73. doi: 10.1016/j.jid.2020.06.004.

189. Srivastava N, Gupta S, Parsad D. Melanocyte Adhesion and Apoptosis in Vitiligo: Linking Puzzle Blocks. Curr Mol Med. 2023;23(8):709-11. doi: 10.2174/1566524022666220621125552.

190. Suga Y, Butt KI, Takimoto R, Fujioka N, Yamada H, Ogawa H. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. Int J Dermatol. 1996;35(7):518-22. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb01673.x.

191. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y.

192. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Br J Dermatol. 2013;168(1):5-19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.

193. Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. N Engl J Med. 2009;360(2):160-9. doi: 10.1056/NEJMcp0804388.

194. Tamas T, Dinu C, Lenghel LM, Boțan E, Tamas A, Stoia S, et al. High-Frequency Ultrasound in Diagnosis and Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer in the Head and Neck Region. Diagnostics (Basel). 2023;13(5):1002. doi: 10.3390/diagnostics13051002.

195. Tang L, Li F, Xu F, Yan S, Zhou J, Li J, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in adults in Shanghai, China: a community-based, cross-sectional survey. Ann Palliat Med. 2021;10(7):8103-11. doi: 10.21037/apm-21-1738.

196. Tang L, Wu W, Fu W, Hu Y. The effects of phototherapy and melanocytes on keratinocytes. Exp Ther Med. 2018;15(4):3459-66. doi: 10.3892/etm.2018.5807.

197. Tegta GR, Parsad D, Majumdar S, Kumar B. Efficacy of autologous transplantation of noncultured epidermal suspension in two different dilutions in the treatment of vitiligo. Int J Dermatol. 2006;45(2):106-10. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02403.x.

198. Thompson AR, Eleftheriadou V, Nesnas J. The mental health associations of vitiligo: UK population-based cohort study. BJPsych Open. 2022;8(6):e190. doi: 10.1192/bjo.2022.591.

199. Ting YL, Ng TG. Prevalence of depression and anxiety among adults with vitiligo in a Malaysian tertiary hospital. Med J Malaysia. 2023;78(6):696-704.

200. Tsepkolenko V, Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Med. 2023;9(1):e2023004. doi: 10.57662/am. v9i1.14730.

201. Tsepkolenko V, Tsepkolenko A, Karpenko K. Up-to-date combined therapy of stable vitiligo. Personal experience. Aesthetic Med. 2017;1(3):35-9.

202. Tsukamoto K, Osada A, Kitamura R, Ohkouchi M, Shimada S, Takayama O. Approaches to repigmentation of vitiligo skin: new treatment with ultrasonic abrasion, seed-grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy. Pigment Cell Res. 2002;15(5):331-4. doi: 10.1034/j.1600-0749.2002.02034.x.

203. Uliasz A, Lebwohl M. Cutaneous manifestations of cardiovascular diseases. Clin Dermatol. 2008;26(3):243-54. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.014.

204. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(5):1371-9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.047.

205. van Geel N, Ongenae K, De Mil M, Naeyaert JM. Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study. Dermatol Surg. 2001;27(10):873-6. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.01045.x.

206. van Geel N, Ongenae K, Naeyaert JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. Dermatology. 2001;202(2):162-6. doi: 10.1159/000051626.

207. Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when? Semin Ultrasound CT MR. 2013;34(3):177-95. doi: 10.1053/j.sult.2012.10.001.

208. Xu W, Wang X. Detection of melanocyte lineage-specific genes in vitiligo lesions. Exp Ther Med. 2019;17(6):4485-91. doi: 10.3892/etm.2019.7496.

209. Xuan Y, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Vitiligo: A Culprit for Melanocyte Death. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:8498472. doi: 10.1155/2022/8498472.

210. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. J Dermatol. 2011;38(5):419-31. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01139.x.

211. Yang F, Yang L, Teng L, Zhang H, Katayama I. Morphological Alterations and Increased S100B Expression in Epidermal Langerhans Cells Detected in Skin from Patients with Progressive Vitiligo. Life (Basel). 2021;11(6):579. doi: 10.3390/life11060579.

212. Youssef R, Emad N, Mogawer RM. Comparative Analysis of the Most Used Versus the Recently Developed Vitiligo Activity and Extent Scores and Their Change with Treatment. Dermatol Pract Concept. 2023;13(3):e2023186. doi: 10.5826/dpc.1303a186.

213. Yuan X, Meng D, Cao P, Sun L, Pang Y, Li Y, et al. Identification of pathogenic genes and transcription factors in vitiligo. Dermatol Ther. 2019;32(5):e13025. doi: 10.1111/dth.13025.

214. Zhang L, Chen S, Kang Y, Wang X, Yan F, Jiang M, et al. Association of Clinical Markers With Disease Progression in Patients With Vitiligo From China. JAMA Dermatol. 2020;156(3):288-95. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4483.

215. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. J Dermatol Sci. 2005;39(3):137-46. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.06.004.

216. Zhou W, Cai J, Li Z, Lin Y. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian

randomization study. Front Immunol. 2023;14:1132719. doi: 10.3389/fimmu.2023.1132719.

217. Zocchi ML. Ultrasonic assisted lipoplasty. Technical refinements and clinical evaluations. Clin Plast Surg. 1996;23(4):575-98.

218. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for Vitiligo. Dermatol Clin. 2020;38(1):55-62. doi: 10.1016/j.det.2019.08.005.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Цепколенко ВА, Карпенко ЕС. Репигментация кожи с использованием клеточных технологий. Обзор литературы. Вестник Эстетической Мед. 2014;14(3/4):90-104. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено пошук та аналіз відповідних джерел літератури, систематизація отриманих результатів).
2. Цепколенко В, Карпенко К, Пыхтеев Д. Клеточные технологии в лечении витилиго: обзор методик. Нувель Естетік. 2014;(5):68-73. (*Особистий* внесок – дисертантом здійснено аналіз джерел літератури та підготовлено статтю до друку)
3. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС. Власний досвід застосування клітинних технологій у комплексній терапії стабільної форми вітиліго. Укр Журн Дерматол, Венерол, Косметол. 2017;(1):70-5. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
4. Tsepkolenko V, Tsepkolenko A, Karpenko K. Up-to-date combined therapy of stable vitiligo. Personal experience. Aesthetic Med. 2017;1(3):35-9. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
5. Цепколенко В, Карпенко К. Современный взгляд на этиопатогенез витилиго. Обзор литературы. Дерматовенерол Косметол. 2020;6(1-2):55-9. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено пошук та переклад відповідних джерел літератури, їх опрацювання).
6. Цепколенко В, Карпенко К. Методи лікування вітиліго. Огляд літератури. Дерматол Венерол. 2020;(1):57-63. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено опрацювання літературних джерел, їх переклад, узагальнення, підготовлено статтю до друку)

7. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні й імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго. Art Med. 2020;15(3):160-6. doi: 10.21802/artm.2020.3.15.160. (*Особистий внесок* – диссертантом здійснено анкетування, супровід хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів)
8. Tsepkolenko V, Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Med. 2023;9(1):e2023004. doi: 10.57662/am.v9i1.14730. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено огляд та підбір пацієнтів згідно критеріям включення та виключення, здійснення лікувальних заходів, переклад статті англійською мовою).
9. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматол Венерол. 2023;99(1):20-4. doi: 10.33743/2308-1066-2023-1-20-24. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів).
10. Tsepkolenko V, Karpenko K. Combined treatment of stable vitiligo using cell technologies. In: Adstract book: 24th World Congress of Dermatology; 2019 June 10-15; Milan. Milan; 2019, 1 p. (*Особистий внесок* – дисертантом підготовано відповідну літературу, розроблена методологія, проведено дослідження, здійснено аналіз отриманих результатів).
11. Karpenko K. Combined treatment of stable vitiligo treatment using autologous cultured melanocytes and keratinocytes suspension. In: Abstract book: 28th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); 2019 October 9-13; Madrid. Madrid; 2019, 1 p.
12. Карпенко К. Етіологія та патогенез вітиліго, огляд літератури. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лист 20, Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 48-9.

13. Карпенко К. Методи лікування вітиліго, огляд літератури. В: Збірник XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2021 Квіт 12-14, Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Горбачевського; 2021, с.175.
14. Карпенко КС. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго. В: Збірник XXVIII міжнародної науково практичної конференції молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О.Валяшка; 2021 Берез 18-19; Харків. Харків; 2021, с. 342-3.
15. Цепколенко ВО, Карпенко КС. Клініко-гістологічні та імуногістохімічні зіставлення особливостей ураження шкіри у хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник тез XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 319-20. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено підбір хворих із відповідною патологією, здійснено експериментальне дослідження, аналіз отриманих результатів).
16. Карпенко К. Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго до та після комплексного лікування із використанням клітинних технологій. В: Збірник XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль, с. 120-1.
17. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко ГВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент на винахід No 116071. 12 Трав 2018. Україна. 5 с. (*Особистий внесок* – дисертантом підготовано відповідну літературу, розроблена методологія, проведено дослідження, здійснено аналіз отриманих результатів).
18. Пихтєєв ДМ, Карпенко КС, Цепколенко ГВ, Цепколенко ВО, винахідники. Пихтєєв ДМ, Карпенко КС, Цепколенко ГВ, Цепколенко ВО, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго.

Патент України на корисну модель № 99068. 2015 Трав 12. Україна. 4 с. (*Особистий внесок* – дисертантом проведена експериментальна частина, підготовлено патент до друку).

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0», м. Київ, 20 листопада 2020 р. (*Форма участі:* публікація тез).
2. XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. (*Форма участі:* публікація тез).
3. XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р. (*Форма участі:* публікація тез).
4. XXVIII міжнародна науково- практична конференція молодих учених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка, м. Харків, 18-19 березня 2021 р. (*Форма участі:* публікація тез).
5. XXVI міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р. (*Форма участі:* публікація тез).
6. XXVIII Конгрес Європейської академії дерматовенерології, м. Мадрид, 09-13 жовтня 2019 р. (*Форма участі:* публікація тез та стендова доповідь).
7. 24-тий Всесвітній конгрес дерматології, м. Мілан, 10-15 червня 2019 р. (*Форма участі:* публікація тез та стендова доповідь)
8. Medical Aesthetic Synergy Congress (MASC), м. Київ, 01 червня 2019 р. (*Форма участі:* публікація тез та доповідь)
9. II науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарний підхід в дитячій дерматології», м. Київ, 01 червня 2021 р. (Форма участі: публікація тез та доповідь)
10. Форум клітинних технологій в онлайн форматі, м. Одеса, 28 січня 2021 р. (*Форма участі:* доповідь).

Додаток В

Акти впровадження результатів дисертаційного дослідження у наукову та практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Виконавчий директор
ТОВ "ІНСТИТУТ ПЛАСТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ «ВІРТУС»"
_____Сухаренко В.В.
«__»_____2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Лікування хворих на стабільне вітиліго шляхом використання комбінації клітинних технологій (меланоцитарно-кератіноцітарна суспензія - МКС і аутомезоконцентрат - АМК) та загальної фототерапії NB UVB.

2. Автор впровадження: Карпенко К.С., лікар -дерматовенеролог ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус»"; аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

3. Джерела інформації:

- Tsepkolenko V., Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Medicine. 2023 January/March; https://mattioli1885journals.com/index.php/aestheticmedicine/article/view/14730

- Цепколенко В.О., Карпенко К.С. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматологія та Венерологія. 2023; 1(99): 20-24. DOI:10.33743/2308-1066-2023-1-20-24
- Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на винахід №UA 116071. 2018 Січ 25.

4. Де і коли впроваджено: ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус» ", м.Одеса,; з 01.2022р. по 12.2023р.

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання – оптимізація лікування хворих на стабільне вітиліго. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримували комплексне лікування.

6. Ефективність впровадження: використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на стабільне вітиліго показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор Сергій ЛІСОВИК

Продовження додатку В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ТОВ «Медичний центр «ВІРТУС»
Цепколенко Г. В.

«16» січня 2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Лікування хворих на стабільне вітиліго шляхом використання комбінації клітинних технологій (меланоцитарно-кератіноцітарна суспензія - МКС і аутомезоконцентрат - АМК) та загальної фототерапії NB UVB.

2. Автор впровадження: Карпенко К.С., лікар -дерматовенеролог ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус»"; аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

3. Джерела інформації:

- Tsepkolenko V., Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Medicine. 2023 January/March; https://mattioli1885journals.com/index.php/aestheticmedicine/article/view/14730
- Цепколенко В.О., Карпенко К.С. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматологія та Венерологія. 2023; 1(99): 20-24. DOI:10.33743/2308-1066-2023-1-20-24
- Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на винахід №UA 116071. 2018 Січ 25.

4. Де і коли впроваджено: ТОВ «Медичний центр «ВІРТУС», м.Одеса,; з 01.2022р. по 12.2023р.

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання – оптимізація лікування хворих на стабільне вітиліго. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримували комплексне лікування.

6. Ефективність впровадження: використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на стабільне вітиліго показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий відділенням Максим ГОРДЕЙКІН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Завідуюча лабораторією
«Смартсел»
Гончарова С.В.
«27» June 2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Лікування хворих на стабільне вітиліго шляхом використання комбінації клітинних технологій (меланоцитарно-кератіноцітарна суспензія - МКС і аутомезоконцентрат - АМК) та загальної фототерапії NB UVB.

2. Автор впровадження: Карпенко К.С., лікар - дерматовенеролог ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус»"; аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

3. Джерела інформації:

- Tsepkolenko V., Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Medicine. 2023 January/March; https://mattioli1885journals.com/index.php/aestheticmedicine/article/view/14730

- Цепколенко В.О., Карпенко К.С. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматологія та Венерологія. 2023; 1(99): 20-24. DOI:10.33743/2308-1066-2023-1-20-24
- Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на винахід №UA 116071. 2018 Січ 25.

4. Де і коли впроваджено: ТОВ «Смартсел», м.Одеса,; з 01.2022р. по 12.2023р.

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання – оптимізація лікування хворих на стабільне вітиліго. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримували комплексне лікування.

6. Ефективність впровадження: використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на стабільне вітиліго показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження:
біолог Ернест ГЕЛЕТА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ТОВ "Український інститут пластичної хірургії та косметології"
_____ Цепколенко В. О.
«26» лютого 2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Лікування хворих на стабільне вітиліго шляхом використання комбінації клітинних технологій (меланоцитарно-кератіноцітарна суспензія - МКС і аутомезоконцентрат - АМК) та загальної фототерапії NB UVB.

2. Автор впровадження: Карпенко К.С., лікар -дерматовенеролог ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус»"; аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

3. Джерела інформації:

- Tsepkolenko V., Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Medicine. 2023 January/March; https://mattioli1885journals.com/index.php/aestheticmedicine/article/view/14730
- Цепколенко В.О., Карпенко К.С. Застосування фототерапії та клітинніх технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматологія та Венерологія. 2023; 1(99): 20-24. DOI:10.33743/2308-1066-2023-1-20-24
- Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на винахід №UA 116071. 2018 Січ 25.

4. Місце впровадження: Де і коли впроваджено: ТОВ "Український інститут пластичної хірургії та косметології ", м.Київ,; з 01.2022р. по 12.2023р.

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання – оптимізація лікування хворих на стабільне вітиліго. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримували комплексне лікування.

6. Ефективність впровадження: використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на стабільне вітиліго показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора Христина Лавріщева

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи НУОЗ України імені П. Л. Шупика
професор _____ Олександр ТОЛСТАНОВ
«___» _____ 2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Лікування хворих на стабільне вітиліго шляхом використання комбінації клітинних технологій (меланоцитарно-кератіноцітарна суспензія - МКС і аутомезоконцентрат - АМК) та загальної фототерапії NB UVB.

2. Автор впровадження: Карпенко К.С., лікар-дерматовенеролог ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус»"; аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

3. Джерела інформації:

- Tsepkolenko V., Karpenko K. Clinical-histological and immunohistochemical comparisons of vitiligo skin before and after a complex treatment using cell technologies. Aesthetic Medicine. 2023 January/March; https://mattioli1885journals.com/index.php/aestheticmedicine/article/view/14730
- Цепколенко В.О., Карпенко К.С. Застосування фототерапії та клітинних технологій у комплексній терапії хворих на вітиліго. Власний досвід. Дерматологія та Венерологія. 2023; 1(99): 20-24. DOI:10.33743/2308-1066-2023-1-20-24
- Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, винахідники. Цепколенко ВО, Цепколенко АВ, Карпенко КС, Пихтєєв ДМ, патентовласники. Спосіб комплексного лікування стабільного вітиліго. Патент України на винахід №UA 116071. 2018 Січ 25.

4. Де і коли впроваджено: у навчальному процесі на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика; з 09.01.2023 р. по 22.12.2023 р.

5. Зауваження і пропозиції: рекомендовано для подальшого використання у навчальному процесі при викладанні спеціальності з дерматовенерології лікарям-інтернам та лікарям-слухачам Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

«15» січня 2024

Завідувач кафедри
дерматовенерології,
алергології, клінічної
та лабораторної імунології
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор мед. наук, професор Олександр ЛІТУС

Додаток Д

Патент на корисну модель

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 99068

СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОГО ВІТИЛІГО

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **12.05.2015.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України А.Г. Жарінова

Продовження додатку Д

Патент на винахід

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 116071

СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОГО ВІТИЛІГО

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи **25.01.2018.**

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України М.І. Тітарчук

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ * ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596 *