

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

МЫЗИНА КРИСТИНА АЛЕКСАНДРОВНА

КОМБИНИРОВАННАЯ ФОТОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО С
УЧЕТОМ КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
КОЖИ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ.

14.01.10 - кожные и венерические болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Олисова О.Ю.

МОСКВА–2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Современный взгляд на этиологию и патогенез витилиго.....	13
1.1.1. Роль триггеров окружающей среды в развитии витилиго.....	16
1.1.2. Роль иммунных нарушений в развитии витилиго.....	18
1.2. Современные методы лечения витилиго.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Общая характеристика больных витилиго, вошедших в исследование...35	
2.2. Методы исследования.....	36
2.3. Методы лечения.....	42
2.4. Метод статистической обработки данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.....	48
3.2. Клиническая эффективность комбинированной фототерапии больных витилиго.....	55
3.3. Динамика показателей мексаметрии у больных витилиго.....	65
3.4. Исследование микроциркуляции кожи у больных витилиго.....	69
3.5. Результаты исследования цитокинового профиля у больных витилиго.....	72
3.6. Динамика ДИКЖ у больных витилиго в процессе фототерапии.....	80
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ.....	94-95

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96-97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99-115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Витилиго является хроническим многофакторным заболеванием кожи, проявляющимся депигментированными пятнами различных очертаний и размеров без субъективных ощущений. Образование очагов депигментации, характерные для витилиго, связано с разрушением меланоцитов или снижением их функциональной деятельности. Заболевание встречается повсеместно независимо от расы, пола и возраста. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, число больных витилиго во всем мире составляет более 2% от общей численности населения, а в южных странах и регионах достигает 3-4% [Taieb A. et al., 2010].

На сегодняшний день актуальность данного заболевания, в первую очередь, связана со значительным влиянием его на психологический статус и качество жизни пациента [Дворянкова Е.В. и соавт., 2006; Parsad D., et al., 2003]. Внешний косметический дефект, который привлекает внимание окружающих, способствует развитию у больных выраженных психоэмоциональных отклонений в виде психологической дезадаптации, нарушений социальных связей, замкнутости, лабильной психики [Дороженок И.Ю. и соавт., 2009]. Установлено, что дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) при распространенном вульгарном псориазе, вульгарных угрях и атопическом дерматите значительно выше, чем ДИКЖ среди пациентов с изучаемой патологией [Ongenaе K., et al., 2005].

Патогенез витилиго достаточно сложен. В литературе накоплен достаточный теоретический и практический материал по вопросам этиопатогенеза данного дерматоза, вместе с тем, ученые отмечают, что причины и механизмы развития заболевания до конца неясны, а существующие методы терапии требуют совершенствования. По

современным данным отечественной и зарубежной литературы витилиго является результатом комплексного воздействия различных факторов, как эндогенных так и экзогенных, оказывающих прямое или опосредованное влияние на меланоциты [Корсунская И.М., 2004; Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б., 2006; Усовецкий И.А. и соавт., 2010; Kossakowska M.M. et al., 2010].

Среди множества сформулированных теорий развития витилиго наиболее популярными и обоснованными считают нейрогенную, аутоиммунную теорию и теорию биохимических нарушений (оксидативный стресс). Исследования в области молекулярной генетики выявили множество генов, которые могут быть ответственные за процесс патогенеза витилиго, при этом, назвать ключевые гены, ответственные за предрасположенность к данному заболеванию, пока не удастся возможным [LaBerge G.S. et al., 2008; Al-Shobaili H.A., 2011]. Предполагается также, роль различных вирусов в патогенезе витилиго [Iverson M.V., 2000; Ломоносов К.М. и соавт., 2012]. В настоящее время, в связи с развитием иммунологии, некоторые исследователи отмечают наличие у пациентов выраженных нарушений клеточного и гуморального иммунитета [Дворянкова Е.В. и соавт., 2006; Ломоносов К.М., 2010; Kemp E.H. et al., 2007]. Однако, Даниелян Э.Е. значительную роль в патогенезе витилиго отводят расстройствам иммунной регуляции, связанные с нарушением продукции цитокинов [Даниелян Э.Е. и соавт., 2007; Прошутинская Д.В., 2006; Шарафутдинова Л.А. и соавт., 2015; Бабешко О.А. и соавт., 2012]. Ведущие дерматологические школы отводят особую роль иммунным нарушениям при витилиго, однако получаемые ими результаты нередко носят противоречивый характер, поэтому дальнейшее исследование роли иммунной системы в патогенезе, а также поиск современных эффективных методов терапии остаются актуальными и на сегодняшний день.

Одним из наиболее эффективных методов лечения витилиго является фототерапия (ПУВА-терапии, узкополосная УФБ-терапия 311 нм) [Дворянкова Е.В. и соавт., 2006; Прошутинская Д.В., 2009; Владимиров В.В., 2007]. Появились единичные работы о лечении витилиго эксимерным лазером с длиной волны 308 нм [Кузьмина Т.С. и соавт., 2005; Олисова О.Ю. и соавт., 2013; Пинсон И.Я. и соавт., 2016; Esposito M. et al., 2004; Hadi S.M. et al., 2004]. Особенности влияния средневолнового узкополосного излучения диапазона 304-313 нм на состояние иммунной системы на сегодняшний день неизвестны. Предполагается, что данный спектральный диапазон может опосредовано влиять на продукцию цитокинов в коже [Прошутинская Д.В., 2009]. Однако в литературе практически отсутствуют работы, посвященные исследованию механизмов действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных витилиго.

Таким образом, исследование патогенетических механизмов развития витилиго и поиск более эффективных методов терапии для пациентов, исследуемой нозологии остается одним из актуальных направлений современной дерматологии.

Цель исследования: Разработать метод комбинированной фототерапии больных витилиго с использованием УФБ 311 нм и эксимерного лазера 308 нм с учетом морфофункционального состояния кожи и цитокинового статуса.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность и переносимость комбинированной фототерапии с применением узкополосной УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера с длиной волны 308 нм у больных витилиго.

2. Оценить уровень меланина в очагах поражения с помощью аппарата Cutometer MPA 580 (Германия) с насадкой Mexameter MX 18 у больных витилиго до и после комбинированной фототерапии.
3. Изучить микроциркуляцию в области депигментированных участков кожи у больных витилиго методом лазерной доплеровской флоуметрии в процессе комбинированной фототерапии.
4. Определить динамику показателей цитокинового профиля на фоне применения комбинированной фототерапии узкополосного спектра у больных витилиго.
5. Оценить влияние витилиго на качество жизни пациентов при помощи опросника дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) в процессе комбинированной фототерапии.

Научная новизна:

Впервые применена комбинированная фототерапия витилиго с использованием узкополосной УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера 308 нм, а также изучена эффективность разработанного метода и его отдаленные результаты.

Впервые исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов у больных витилиго в процессе комбинированной фототерапии и показано ее иммуномодулирующее действие в виде нормализации уровня цитокинов в крови или тенденции к их нормализации.

Впервые при изучении микроциркуляции в области депигментированных участков кожи у больных витилиго методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены расстройства регуляторных процессов в системе микроциркуляции в очагах поражения, как активные (гипертонус артериол), так и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул). Показано, что в процессе комбинированной

фототерапии происходит улучшение микроциркуляции за счет снижения показателей активных и пассивных компонентов.

Практическая значимость:

На основании клинических и лабораторных исследований разработан и внедрен в практическое здравоохранение новый метод комбинированной фототерапии с применением узкополосного спектра 311 нм и эксимерного лазера 308 нм, который позволил получить клиническую ремиссию у 70% больных и значительно улучшить качество жизни больных витилиго.

Проведенное исследование показало преимущество комбинированной фототерапии перед другими методами фототерапии, позволяющее сократить количество процедур и, соответственно, значительно уменьшить суммарную дозу УФ-лучей и, таким образом, избежать развитие отдаленных побочных эффектов, что также определяет и безопасность разработанного метода.

Положения, выносимые на защиту:

Разработанный комбинированный метод фототерапии, основанный на применении УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера с длиной волны 308 нм при лечении витилиго, является эффективным, о чем свидетельствует повышение уровня меланина в 2-2,5 раза в очагах репигментации при мексаметрии.

В депигментированных участках кожи у больных витилиго наблюдаются активные (гипертонус артериол) и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул). Комбинированная фототерапия улучшает микроциркуляцию за счет снижения показателей активных и пассивных компонентов.

Комбинированная фототерапия с применением УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера с длиной волны 308 нм обладает системным

иммуномодулирующим действием, приводящим к нормализации уровня сывороточных цитокинов.

Витилиго оказывает очень сильное негативное влияние на качество жизни больных, которое значительно улучшается в процессе комбинированной фототерапии.

Внедрение в практику результатов исследования

Работа выполнена на кафедре и в клинике кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ России. Результаты исследования внедрены в научную, учебную и лечебную деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Клиники лазерной дерматокосметологии «Президентмед».

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- V Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», Москва, 14-16 октября 2015 г.;
- Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, ноябрь 2015 г.;
- Рахмановские чтения: От дерматологии А.И.Поспелова до наших дней – 170 лет, январь 2016 г.;
- XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, Москва, 14-17 июня 2016г.;

Апробация работы состоялась на клинической конференции кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) в сентябре 2017 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10 – кожные и венерические болезни и формуле специальности.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них 3- в изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 170 источников (36 отечественных и 134 зарубежных источника). Работа изложена на 115 страницах машинописного текста и иллюстрирована 14 таблицами, 6 рисунками и 12 фотографиями.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Витилиго («порочная болезнь» от латинского vitium – порок, порча + суффикс –igo) — приобретенное кожное заболевание, характеризующееся появлением четко ограниченных депигментированных участков, переменных по размеру и очертаниям, возникающих вследствие гибели меланоцитов или нарушения их секреторной функции, имеющих тенденцию к увеличению с течением времени. Заболевание распространено по всему миру.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), число больных витилиго в мире достигает более 2% от численности всего населения, а в южных странах и регионах и вовсе составляет 3-4% [Belkheir N.H. et al., 2008; Taieb A. et al., 2010]. В Центральной Азии частота встречаемости витилиго наиболее высока и в некоторых районах достигает 10% [Комов В.П. и соавт., 2004]. Заболевание не зависит от расовой, гендерной или возрастной принадлежности. У 2/3 больных заболевание начинается в возрасте от 10 до 25 лет, а также наблюдается у детей младше 10 лет, включая новорожденных и детей грудного возраста [Kekoucou T. et al., 2009]. Ученые отмечают тенденцию к росту числа больных, как среди взрослого, так и детского населения, с преобладанием лиц молодого возраста [Кошевенко Ю.Н., 2001; Valkova S., et al., 2004].

Актуальность проблемы витилиго на сегодняшний день связана с преимущественным отрицательным влиянием заболевания на психоэмоциональный статус и качество жизни пациента [Parsad D. et al., 2003]. Дерматологический индекс качества жизни при витилиго низкий – 4,95, вместе с тем ДИКЖ при распространенном вульгарном псориазе (6,26) существенно больше. Практически у всех больных витилиго, особенно в случае распространенной формы болезни, наблюдаются выраженные изменения в отношениях с окружающими [Marek L. et al., 2008]. Больные с витилиго зачастую вынуждены вести уединенный образ жизни, особенно,

если высыпания локализируются на открытых участках тела и на лице. Развитие депигментации при витилиго приводит к эмоционально-волевым расстройствам, которые выражаются повышением бдительности и тревоги, в ряде случаев развитию ипохондрических идей. У больных изменяется поведение, отмечается тенденция рассматривать неоднозначные изменения на коже, оценивать их как проявления болезни, развивается так называемое стресс-зависимое состояние, поддерживающее патологический процесс и способствующее образованию свежих очагов депигментации [Marcus D.K. et al., 2007]. Витилиго, начавшееся в раннем детском возрасте, влечет за собой психологическую травму и в дальнейшем негативно влияет на личностную самооценку ребенка.

В научной и практической литературе встречаются две классификации витилиго, которые принципиальным образом не имеют различий между собой [Berneburg M., et al., 2005; Greve V. et al., 2006]. В течение продолжительного периода времени общепринятой классификацией витилиго являлась классификация J.P. Ortonne и D.V. Mosher (1979). В ней выделялись две основные формы заболевания: 1) локализованная, включающая фокальную форму (единичные пятна в одной области), сегментарную форму (высыпания по ходу нерва и ее сплетений), зостериформную (сгруппированные небольшие пятна в одной области) и слизистую (у темнокожих) формы, и 2) генерализованная, представленная акрофациальной (поражение кистей, стоп, лица), вульгарной, или обыкновенной (множественные, беспорядочно расположенные пятна), и смешанной формами. Отдельно выделялась универсальная форма, при которой депигментированные пятна захватывали более 80% площади поражения.

По второй клинической классификации по Fitzpatrick T.V. (1997), в зависимости от степени активности процесса, различают стационарную и прогрессирующую стадии заболевания.

В настоящее время большинством исследователей принята следующая классификация:

1) Несегментарное витилиго, к которому относятся следующие формы: фокальная (если она является началом генерализованной формы), генерализованная, акрофациальная, универсальная и смешанная (сочетание несегментарного и сегментарного витилиго) формы, а также витилиго слизистых оболочек

2) Сегментарное витилиго (в зависимости от количества очагов подразделяется на одно-, два- или многосегментарное витилиго)

3) Неклассифицированное витилиго, к которому относится фокальное витилиго (если единичный очаг) и витилиго слизистых оболочек (если один очаг поражения)

Постановка диагноза не вызывает затруднений, в связи с достаточно четкой клинической картиной высыпаний при витилиго. Существующие очаги депигментации у пациентов с витилиго могут иметь стабильную картину, существуя годами, но, как правило, заболевание носит прогрессирующий характер, увеличиваясь в размерах и сливаясь между собой с появлением новых очагов.

Течение болезни принято описывать как стабильное, неизменное на протяжении многих лет, медленно или быстро прогрессирующее и нестабильное, при котором отмечается увеличение одних пятен на фоне регресса других.

1.1. Современный взгляд на этиологию и патогенез витилиго

На сегодняшний день учёными не до конца изучены механизмы потери пигмента. Отсутствие единой концепции патогенеза витилиго вызывает трудности при разработке эффективных методов лечения и делает невозможным прогнозирование клинического течения данного кожного

заболевания. В настоящее время выдвинуто множество версий и точек зрения относительно этиологии и патогенеза витилиго.

Наиболее вероятными и признанными теориями патогенеза витилиго являются: теория иммунных нарушений регуляции меланогенеза, ведущая роль в которой отводится клеточно-опосредованным реакциям [Волнухин В.А. и соавт. 2008; Rezaei N. et al., 2007; Ruiz-Argüelles A. et al 2007; Rodrigue-Gervais I.G. et al., 2010]; теория оксидативного стресса (биохимическая теория), в основу которой положено прямое повреждающее действие свободных радикалов на кератиноциты и меланоциты [Дубинина Е.Е. 2001; Коркина Л.И. и соавт. 2003; Schallreuter, K.U. et al., 2007; Dammak I. et al., 2010]; нейрогенная теория; генетическая теория.

Гипотеза оксидативного стресса или теория биохимических нарушений остаётся не до конца изученной и поэтому привлекает исследователей для поиска патогенетического механизма заболевания. Предполагается, что гибель меланоцитов при развитии витилиго происходит в результате высокого содержания свободнорадикальных соединений и дисбаланса в системе антиоксидантной защиты. Доказано, что в очагах витилиго увеличена концентрация перекиси водорода, оказывающая ингибирующее действие на тирозиназу, разлагающуюся с образованием свободных радикалов, повреждающие клеточную стенку меланоцитов [Schallreuter K.U. et al, 2007]. Оксидативный стресс также носит системный характер, что показано рядом исследований: снижен уровень глутатиона в эритроцитах [Shin J.W. et al., 2010]; снижен уровень миелопероксидазы [Aksoy S.N. et al., 2009], глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, витаминов С и Е, а также общего уровня антиоксидантов [Khan R. et al., 2009] в плазме крови. Оксидативную теорию патогенеза витилиго косвенно подтверждает и факт обнаружения полиморфизмов, ассоциированных с витилиго, в следующих генах: глутатионпероксидазы [Em S. et al., 2007], каталазы [Liu L. et al., 2010], варианта гена, кодирующего катехол-О-

метилтрансферазу – фермент [Li K. et al., 2009], специфических полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансферазы и кодирующего транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов антиоксидантной системы и системы детоксификации [Guan C.P. et al., 2008].

Определенную роль в патогенезе отводят также нейрогенной теории [Кошевенко Ю.Н., 1995; Базаев В.Т., 1991; Manolache L. et al., 2004], основателем которой является А. Lemer (1959). В пользу данной теории свидетельствует факт единого происхождения меланоцитов и нервных клеток из нервного гребешка эктодермы и то, что для секреции своего важнейшего продукта оба вида клеток используют тирозин. В настоящее время активно изучается влияние состояния центральной и вегетативной нервной систем на процесс меланогенеза [Schallreuter, 2005; Passeron T. et al., 2005; Oiso N. et al., 2007; Alikhan A., 2011].

Однозначно в развитии витилиго большое значение имеет и генетическая предрасположенность. По результатам многочисленных исследований, семейные эпизоды витилиго наблюдаются в 6 – 40% случаев, также зарегистрированы случаи заболеваемости среди монозиготных близнецов [Волошин Р.Н., 2006; Aghaei S. et al., 2008; Akrem J. et al., 2009; Alzolibani A., 2009]. При данном заболевании предполагают аутосомно-доминантный тип наследования с различной экспрессивностью и неполной пенетрантностью генов [Fain P.R. et al., 2003; Laberge G. et al., 2005; Sun X. et al., 2006]. Исследования в области молекулярной генетики показали наличие сильной корреляционной связи между некоторым количеством генов и патогенезом витилиго, а также они ассоциированы и с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет [LaBerge G.S. et al., 2008; Al-Shobaili H.A., 2011]. Таким образом, назвать ключевые гены, ответственные за предрасположенность конкретно к данному заболеванию, пока не представляется возможным. Однако следует заметить, что разделение теорий

является условным, так как отмечены прямые или косвенные причинно-следственные связи между этими процессами, описываемыми как механизмы развития патогенеза заболевания [Namazi M.R., 2007; Schallreuter K.U. et al., 2008].

1.1.1. Роль триггеров окружающей среды в развитии витилиго

Среди значимых экзогенных факторов можно отметить психоэмоциональные стрессы, механическое раздражение, травмы кожных покровов, чрезмерное ультрафиолетовое облучение, химические и токсические агенты [Дворянкова Е.В., 2006]. Доказано, что ультрафиолетовое облучение в значительно высоких дозировках имеет прямое повреждающее действие на меланоциты и кератиноциты [Прошутинская Д.В., 2009; Grimes P.E., 2004; Qin J.-Z. et al., 2002; Ciescinska C. et al., 2008].

Среди учёных есть предположение, что в патогенез витилиго существенную роль играют и нейроэндокринные факторы и заболевания, такие как аутоиммунный тиреоидит, дисфункция надпочечников, нарушения со стороны гипофизарно-гонадной системы; заболевания печени инфекционной или токсической этиологии; заболевания органов кровообращения; изменения в системе желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению кислотообразующей и двигательной функции желудка.

Наиболее часто при витилиго встречается эндокринная патология, в частности, заболевания щитовидной железы, надпочечников и половых желез [Schallreuter K.U. et al., 1994]. Установлено, что среди некоторых пациентов с витилиго встречаются сочетанные патологии, связанные с дисфункцией щитовидной железы, и присутствием орган-специфических антител к белкам щитовидной железы [Hegediis L. et al., 1994]. С другой стороны, по данным Корсунской И.М. (2004), «наиболее частой

сопутствующей патологией в группе больных витилиго являются заболевания печени и желчевыводящих путей (холециститы, желчекаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей)» [Корсунская И.М., 2004].

У детей только в 28% случаев были выявлены функциональные расстройства органов пищеварения и вегетососудистая дистония. У 1.4% детей было диагностировано аутоиммунное поражение щитовидной железы, в то же время сахарный диабет не был выявлен ни у одной из обследованных групп [Huggins R.H. et al., 2005]. Проанализировав результаты данного исследования, авторы не обнаружили достоверной корреляции ($P > 0,5$) между наличием аутоиммунных заболеваний и развитием витилиго в детской возрастной группе. Дальнейший анализ результатов лечения выявленных сопутствующих заболеваний не выявил никакого влияния на результат репигментации ($P > 0,5$).

Некоторые авторы считают, что появлению депигментированных очагов могут способствовать гельминты (глисты, токсокары и др.), приводящие к дефициту меди в организме, вследствие нарушенной деятельности желез внутренней секреции [Яхонтов Б.В. и соавт., 1976]. Проводимая в таких случаях дегельминтизация способствовала излечению больных [Schallreuter K.U. et al., 2008].

В последнее время многими отечественными и зарубежными исследователями рассматривается роль различных инфекционных агентов, а именно, воздействие вирусов, приводящих к развитию витилиго, однако, данная гипотеза пока не имеет убедительных доказательств. Следует отметить, что данные, полученные различными исследователями, весьма противоречивы. В качестве основной группы вирусов, связанных с развитием витилиго, указывают на цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барра, вирус гепатита Е и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [Iverson M.V., 2000; Erf G.F. et al., 2001]. В 1996 году Grimes P. et al. идентифицировали у 38% пациентов с витилиго наличие ДНК ЦМВ в депигментированных, а

также в неповреждённых участках кожи и отсутствие ДНК ЦМВ в группе контрольных доноров [Grimes P. et al., 1996]. На этом основании авторы предположили возможную пусковую роль цитомегаловирусной инфекции у части пациентов с генетически обусловленной восприимчивостью. Однако, проведенные в 2002 и 2007 годах научные исследования опровергли полученные Grimes P. результаты и подчеркнули маловероятную роль цитомегаловирусов в патогенезе развития витилиго [Akar A. et al., 2002; Toker S.C. et al., 2007]. Таким образом, учитывая тенденцию развития современной вирусологии, целесообразно продолжать изучение вирусной теории как один из механизмов развития витилиго.

В связи с тем, что патогенез витилиго еще до конца не изучен, лечение данного дерматоза продолжает оставаться одной из нерешенных проблем в дерматологии. Отсутствие надежных и эффективных методов лечения приводит к необходимости постоянного поиска новых, обоснованных с патогенетической точки зрения, методов терапии.

Таким образом, несмотря на усилия, предпринятые для уточнения патогенеза и разработки методов лечения такого распространенного дерматоза как витилиго, это заболевание продолжает оставаться малоизученным.

1.1.2. Роль иммунных нарушений в развитии витилиго

Впервые аутоиммунную теорию предложил A.Lorincz в 1959 году, выявив у больных с витилиго аутоенсибилизацию к собственным меланоцитам и тирозиназе [Lorincz A.L., 1959]. Согласно предложенной теории, при витилиго имеется первичный дефект иммунной системы, приводящий к образованию аутоантител против меланина, тирозиназы и меланоцитов, или различные неблагоприятные воздействия приводят к аутоенсибилизации и дальнейшему повреждению меланоцитов.

При витилиго могут обнаруживаться цитотоксические Т-лимфоциты, инфильтрирующие кожу [Wijngaard R., 2000], а также обнаруживаются антитела, имеющие отношение к меланоцитарным антигенам [Bystryn J.C., 1989], что подтверждает теорию аутоиммунного ответа при витилиго. Еще одним доказательством аутоиммунной этиологии заболевания является иммуносупрессивное и иммуномодулирующее действие при различных методах лечения витилиго [Корсунская И.М., 2004; Кузьмина Т.С. и соавт., 2005; Hann S.K. et al., 1997].

Одна из главных ролей в патогенезе развития витилиго отводится клеточным иммунным механизмам [Wijngaard R.M. et al., 2000]. Исследователи клеточного звена иммунитета неоднозначно отзываются о его роли в патогенезе заболевания и утверждают, что имеют место выраженные изменения субпопуляционного характера и нарушения активационной и синтетической способности клеток иммунной системы при витилиго [Дворянкова Е.В. и соавт., 2006], однако, вовлеченность клеточно-опосредованных реакций в патологический процесс не ставится под сомнение.

В своих работах учёные Л.И. де Фрейтас и Н.М. Мазина изучали среди пациентов с витилиго количественные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов крови. Исследование показало, что при снижении количества В-лимфоцитов отмечено повышение содержания Т-хелперов и активированных Т-лимфоцитов. Также авторами определена корреляция между давностью заболевания и изменениями количества лимфоцитов.

Ряд авторов в своих работах отражают противоположную позицию (Дворянкова Е.В., 2006), указывая на снижение абсолютных и относительных показателей количества Т-хелперов среди больных витилиго, неизменны остаются показатели иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры). Вместе с тем, Д.С. Хасанова и соавт. в своих работах продемонстрировали достоверное снижение содержания в крови Т-

лимфоцитов и субпопуляции Т-хелперов, при достоверно повышенном содержании субпопуляции Т-супрессоров и В-лимфоцитов [Хасанов Д.С. и соавт., 1998]. Точно такие же данные были показаны в исследованиях факторов антиген неспецифической защиты организма — натуральных киллеров (NK-клеток) [Bouloc A. et al., 2000; Kemp E.H. et al., 2007].

Исследования состояния Т-клеточного звена иммунитета на более современном этапе отмечают ведущее значение Т-клеток в патогенезе витилиго. K.S. Lang и соавт. (2001) в своей работе по изучению мононуклеарных клеток периферической крови отметили, что у 70% больных с прогрессирующим витилиго имеются в крови CD8+ лимфоциты-эффекторы, специфичные к антигенам меланоцитов, вместе с тем, среди пациентов с неактивным процессом заболевания CD8+лимфоциты-эффекторы обнаруживаются в 18% случаев [Lang K.S. et al., 2001]. Эти меланоцитспецифические CD8+лимфоциты были, в основном, специфичны к Melan/MART1. Результаты исследований свидетельствуют о роли иммунного звена в патогенезе витилиго, опосредованного CD8+лимфоцитами, специфичными к меланоцитам. Авторы полагают, что уровень исследуемых лимфоцитов тесно связан с прогрессированием болезни. Эти результаты не противоречат данным В. Palermo и соавт. (2001), обнаружившими высокий уровень циркулирующих меланоцитспецифических CD8+лимфоцитов к антигенам MelanA/MART1, Tyrosinasa и Gp100 [Palermo B. et al., 2001]. При распространении очагов витилиго отметили корреляцию системных изменений в активации циркулирующих в крови Т-клеток с местными изменениями в коже [Mahmoud F. et al., 2002], о чем свидетельствовало появление лимфоцитарных инфильтратов на границе роста очага. Как показывают исследования в области изучения вульгарного витилиго у больных зона роста содержит позитивные Т-клетки (повышенное отношение CD8/CD4), вместе с тем, в очагах поражения обнаружены CD 68 — иммунопозитивные макрофаги, содержание которых особенно велико на

границе очагов поражения. О формировании провоспалительного окружения вокруг очагов витилиго говорит и увеличенный локальный уровень провоспалительных цитокинов TNF-а, IL-1, IL-6, IL-8 и косвенно – IFN-гамма, а также повышенный уровень IL-6 и IL-2 в сыворотке крови [Yu H.S. et al., 1997]. К индукции локального иммунного ответа может привести дерегуляция кератиноцитов (IL-1, TNFa) и меланоцитов (IL-1), осуществляющиеся секрецией цитокинов.

Некоторые авторы указывают на то, что у пациентов с несегментарной формой витилиго наблюдается снижение в эпидермисе пула клеток Лангерганса в ряде случаев прогрессирования болезни [Wijngaard R. et al., 2000]. В связи с этим ведутся исследования в области изучения механизмов снижения пула клеток Лангерганса при прогрессировании заболевания. Одно исследование указывает на цитотоксические факторы на разрушение клеток, которые выделяются при распаде меланоцитов в активном периоде витилиго. Другое исследование указывает, что клетки Лангерганса мигрируют в региональные лимфатические узлы, покидая эпидермис для презентации антигенов, выделяемых в ходе разрушения меланоцитов.

Одним из методов терапии витилиго является стратегия, направленная на репигментацию, приводящая к снижению количества клеток Лангерганса в эпидермисе [Као С.Н. et al., 1990]. Эти данные противоположны результатам исследования A.S. Breathnach и соавт. (1966), которые указывают на преобладание клеток Лангерганса в очагах перифокальной гиперпигментированной кожи, по сравнению с нормально пигментированной [Breathnach A. S. et al., 1966]. J. Brown и соавт. (1967) в своём ультраструктурном анализе, показали, что средние размеры клеток Лангерганса в пораженных очагах были существенно больше, чем в нормально пигментированной коже, а в не пораженной коже больных - выше, чем в коже здоровых лиц [Brown J. et al., 1967]. Позже A. Claudy и В.

Rouhouse (1984) в исследовании относительно содержания клеток Лангерганса в пораженных очагах витилиго не получили статистически значимой разницы в их количестве, по сравнению с нормально пигментированной кожей больных и кожей здоровых добровольцев [Claudy A.L., Rouhouse B., 1984]. Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе имеются данные о возможном участии клеток Лангерганса в разрушении меланоцитов, однако в большинстве своем они противоречивы.

Весьма противоречивы и факты, свидетельствующие о роли нарушений гуморального звена иммунитета в развитии витилиго. Доказательством участия иммунной системы в патогенетических механизмах витилиго является присутствие антител против меланоцитов в сыворотке крови пациентов с витилиго и отсутствие их в крови здоровых доноров [Naughton G.K. et al., 1983]. При этом присутствие антител характерно для пациентов с витилиго при прогрессировании заболевания. Реактивность с меланоцитарными антигенами в различных исследованиях колебалась от 30 до 100% у пациентов с витилиго по сравнению с 0-62% у здоровых доноров. Анализ антигенов показал присутствие специфичных для меланоцитов белков: компоненты синтеза меланина, тирозиназа и тирозиназо-связанные белки (TRP1 и TRP2), матриксный белок меланосом gp100, рецептор меланин-концентрирующего гормона MCHR1 и др. [Li Q. et al., 2011].

Причиной появления аутореактивных антител может являться дерегуляция В- и Т-клеточной иммунной системы, а также индукция иммунного ответа при гибели меланоцитов. Прямое участие антимеланоцитарных антител в патогенезе витилиго подтверждается их способностью вызывать комплемент-опосредованную гибель меланоцитов и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Дальнейшие исследования показали, что эти антитела принадлежат к Ig класса G [Bystryn J.C., 1989].

Исследования в области изучения роли иммунного звена в патогенезе витилиго показали высокую значимость гуморального иммунитета,

предполагающий, что антимеланоцитные антитела не являются триггером заболевания и их появление вторично. Вместе с тем, ряд авторов отмечают корреляцию между содержанием и уровнем антител к меланоцитам и активностью заболевания, степенью депигментации и наличием других аутоиммунных заболеваний [Naughton G.K., 1986; Harning R., 1991; Cui J., 1993]. Было отмечено, что среди пациентов с витилиго, положительно реагирующих на ПУВА- терапию или после системного введения стероидов уровень аутоантител снижается [Moellmann G. et al., 1982; Park Y.K. et al., 1996].

1.2. Современные методы лечения витилиго

Широта взглядов и подходов на этиологию и патогенез заболевания обуславливают, с одной стороны, трудности программ лечения витилиго, а с другой — разнообразие методов лечения. Применяемые на сегодня методы лечения можно разделить на терапевтические, к которым относятся физио- и фармакотерапию (иммунокорректирующие и психокорректирующие препараты, витаминные и минеральные комплексы, ферментные и желчегонные препараты, средства, влияющие на печеночный обмен) и хирургические [Кубанова А.А., Кисина В.И., 2005; Корсунская И.М., 2004; Кошевенко Ю.Н., 2004; Усовецкий И.А. и соавт., 2010; Van Gee IN. et al., 2004; Eves P.C., 2008; Gupta S. et al., 2006; Stromberg S. et al., 2008]. Все методы направлены на прекращение прогрессирования заболевания, нормализации пигментации кожного покрова. Спектр назначаемых медицинских вмешательств носит персонализированный подход и зависит от таких факторов, как фототип кожи, возраст, стадия заболевания, размер и локализация очага при витилиго, наличия сопутствующих заболеваний.

К наиболее современным и эффективным методам относятся различные варианты фототерапии (ПУВА-терапия, УФБ фототерапия 311 нм, УФБ фототерапия с использованием эксимерного лазера 308 нм). Следует отметить, что все методики строго индивидуальны, со своими показаниями и

противопоказаниями. Заслуживает дополнительного изучения механизм действия средневолнового ультрафиолетового излучения диапазона 304-313 нм на кожу пациента с витилиго. Терапевтический эффект различной световой терапии основан на иммуносупрессивном действии, останавливающим разрушение меланоцитов [Prignano F. et al., 2011], стимулирующим рост и их функциональную активность, а также способности транспортировать зрелые меланосомы по дендритным отросткам в окружающие кератиноциты.

1.2.1. Фотохимиотерапия (ПУВА-терапия)

Особо следует остановиться на фотохимиотерапии пациентов с витилиго, которую проводят повсеместно и которая имеет определенные результаты [Reyes E. et al., 2006; Njoo M.D. et al., 2001]. Данный метод предполагает комплексное применение ультрафиолетового (УФ) излучения с длиной волны 320-400 нм и фотосенсибилизирующих средств, в качестве которых применяют: меладенин, ламадин, пувален, оксорален, бероксан, аммифурин, псорален и др. На сегодняшний день лидирующую позицию в терапии витилиго занимают новые препараты, с низкой токсичностью и абсорбирующим эффектом в организме, такие как метоксарален, триоксарален. ПУВА-терапию назначают пациентам с генерализованными формами кожного заболевания, лицам старше 18 лет в России и старше 12 лет в развитых странах. По мнению некоторых исследователей, фотохимиотерапия показана пациентам с витилиго, имеющим площадь поражения более 50% кожного покрова и в случаях низкой эффективности других методов лечения.

Процедуры проводят с периодичностью 3 раза в неделю в течение 12 месяцев и более в случаях достижения положительного терапевтического эффекта. В настоящее время механизм фотохимиотерапии, главным образом, изучен и характеризуется фотохимической реакцией между молекулами фотосенсибилизаторов, возбуждающимися длинноволновыми

ультрафиолетовыми лучами и молекулами-мишенями (кератиноциты, меланоциты). Указанная фотохимическая реакция способна препятствовать репликации нитей ДНК, а, следовательно, тормозит пролиферативные процессы в клетках базального слоя и клетках Лангерганса, что имеет патогенетическую значимость при лечении больных витилиго [Njoo M.D. et al., 2001; Ваисов А.Ш., 1989; Boisseau-Garsaud A.M. et al., 2002]. Так, А.Ш.Ваисов (1989) показал, что проведение фотохимиотерапии у больных витилиго приводит к стимуляции активности меланоцитов, располагающихся преимущественно в пограничной зоне депигментированных очагов и вокруг волосяных фолликулов, а также уменьшению количества клеток Лангерганса [Ваисов А.Ш. 1989]. Сочетание длинноволнового ультрафиолетового излучения с фотосенсибилизаторами группы псораленов рассматривается многими авторами как эффективный способ лечения витилиго [Владимиров В.В., 2007; Базаев В.Т., 1990; Мирахмедов У.М. и соавт., 1991; Де Фрейтас Л.И., 1991; Волошин Р.Н. и соавт., 1992; Ваисов А.Ш. с соавт., 1986; Као С.Н., Hsen S.Y., 1992; Al-Aboosi M.M. et al., 1995; McNeely W. et al., 1998].

При назначении псораленовых препаратов внутрь следует учитывать возможность развития побочных эффектов в виде расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, дискомфорт в области эпигастрия), риска развития катаракты, возможных фототоксических и фотоаллергических реакций. Также некоторые авторы в своих исследованиях приводят положительные результаты лечения пациентов при помощи наружного применения фотосенсибилизаторов с последующим ультрафиолетовым облучением [Ведрова И.Н. и соавт., 1987; Кошевенко Ю.Н., 1995; Романенко Г.Ф. и соавт., 1983; Khan A.M. et al., 1995].

В ходе исследования Ю.И.Кошевенко (1989) был сделан вывод, что не все участки кожи одинаково реагируют на проводимое лечение, в первую очередь, ПУВА-терапия приводит к репигментации очагов поражений на

лице, шее, а хуже всего поддаются лечению участки на кистях и стопах [Кошевенко Ю.Н., 1989].

В условиях повышенной естественной инсоляции проведение фотохимиотерапии имеет свои ограничения, ввиду чего разработаны комбинированные методы, позволяющие уменьшать суммарную дозу ультрафиолетового облучения, когда ПУВА-терапия сочетается с применением иммуномодуляторов, ингибиторов кальципотриола [Ermis O. et al., 2001].

1.2.2. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая фототерапия 311 нм

Применений средневолнового ультрафиолетового излучения диапазона 304-313 нм является эффективным методом лечения витилиго. Диапазон 304-313 нм был доказан как эффективный, в практических исследованиях при изучении влияния волн ультрафиолетового излучения различной длины на кожу больных псориазом [Tham S.N. et al., 1987]. Авторы исследования изучали интенсивность эритемной реакции и соотношение клинической эффективности после проведения последовательных воздействий на кожу с излучением волн в диапазоне от 254 до 313 нм. Наиболее значимым и достоверным соотношением этих двух показателей продемонстрировали результаты применения узкополосного ультрафиолетового излучения с длиной волны 304-313 нм.

Оптимальным методом лечения дерматозов является узкополосная средневолновая фототерапия с длиной волны 311 нм, в связи с тем, что она не требует сочетанного приёма фотосенсибилизаторов и демонстрирует высокую терапевтическую эффективность. Показаниями для назначения указанной терапии являются распространенные и локализованные формы витилиго и отсутствие эффекта от других методов терапии [Halder R.M., et al., 2000; Menchini G. et al., 2003; Lecha M., 2004].

Стартовые дозы при облучении составляют 0.15 – 0.25 Дж/см² для всех типов кожи с дальнейшим увеличением дозы на 10 - 20% [Bhatnagar A. et al., 2007; Rath N. et al., 2008; Goktas E.O. et al., 2006]. За постоянную принимается доза облучения, вызывающая минимальную эритему в очагах (минимальная эритемная доза). Важным аспектом являются вопросы безопасности пациентов при проведении процедуры. Одним из таких аспектов – защита глаз пациента, которые должны быть прикрыты с помощью очков, в случаях расположения очагов непосредственно на веках – закрыты. Область наружных половых органов также требует защиты от попадания прямых ультрафиолетовых лучей [Njoo M.D. et al., 2000].

Впервые эффективность узкополосной УФБ-терапии при лечении витилиго была изучена в исследовании W. Westerhof и L. Nieuweboer-Krobotova (1997). После года терапии больных распространенной формой витилиго более чем у половины (63%) была отмечена репигментация около 75% площади пораженных участков. По сравнению с локальной фотохимиотерапией, УФБ-терапия приводила к более быстрому развитию репигментации кожи [Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L., 1997]. L. Scherschun и соавт. (2001) зарегистрировали репигментацию более 75% очагов поражения у 71,4% исследуемых пациентов после проведения 19 процедур узкополосной фототерапии [Scherschun L. et al., 2001]. Вместе с тем не подтверждена корреляционная связь между эффективностью лечения от его длительности и общей дозы облучения. Например, G.Y. Chen и соавт. (2005), El-Mofty M. и соавт. (2006) не зафиксировали достоверную взаимосвязь процента репигментации кожи от частоты проводимых процедур и суммарной дозы облучения [Chen G.Y. et al., 2005; El-Mofty M. et al., 2006].

Njoo M.D. и соавт. доказали, что у детей, страдающих витилиго, эффективно применение узкополосной фототерапии. В исследовании были включены дети в возрасте 4 – 16 лет, которым проводилась терапия на протяжении 1 года (100 регулярных процедур), наблюдалась репигментация

более 75% очагов поражения среди 27 детей от общего количества 51 (53%), полная репигментация — у 3-х пациентов [Njoo M.D. et al., 2000]. Авторы доказали корреляцию между количеством процедур и курсовой дозой облучения среди пациентов, достигших репигментации менее 25% площади очагов поражения, что является статистически значимо меньше, в отличие от пациентов, достигших соответственно репигментации 26-75% и более 75% площади поражения.

Tjioe M. и соавт. (2002) изучали эффективность узкополосной УФБ-терапии 311 нм при лечении пациентов с витилиго в комплексной терапии с витамином В12 и фолиевой кислоты. В исследование были включены 27 пациентов старше 18 лет, которым была назначена регулярная терапия (3 раза в неделю в течение года). Каждый месяц ученые проводили оценку эффективности лечения. Средняя кумулятивная доза облучения – $126,7 \pm 88,6$ Дж/см² (11,6-401,8 Дж/см²). Статистически значимой разницы в репигментации между группой, получавшей только фототерапию, и группой, получавшей узкополосную УФБ (311нм) в комплексном применении витамина В12 и фолиевой кислоты, авторы не установили ($P > 0,175$) [Tjioe M. et al., 2002].

Ada S. и соавт. (2005) оценивали эффективность комплексной терапии узкополосной УФБ терапии с 0,005% кремом кальципотриола. В исследовании было включено 20 больных с генерализованным витилиго в возрастном интервале от 14 до 49 лет и длительностью заболевания 7-8 месяцев. К группе контроля относили часть очагов, не участвующих в терапии; к оставшимся очагам, не относящимся к группе контроля, применяли терапию кремом 0,005% кальципотриола. В рамках исследования было проведено 96 процедур каждому пациенту УФБ 311 нм в течение 1 года. Оценка эффективности назначенного лечения в проводили на 24, 48, 72 и 96 процедурах. Средняя кумулятивная доза УФБ излучения – $110 \pm 44,8$

Дж/см². Клинически значимых различий между сравниваемыми участками кожи выявлено не было [Ada S. et al., 2005].

El-Mofty M. и соавт. (2006) занимались вопросами эффективности применения УФБ-терапии 311 нм. Ученые провели два проспективных параллельных исследования. В одном исследователи изучили результаты лечения 15 больных, которым применяли с одной стороны узкополосный ультрафиолетовый свет с длиной волны 311 нм, а с другой проходили ПУВА-терапию. Оценку эффективности проводили после 20, 40 и 60 процедур. Статистически значимых различий не выявлено. Кумулятивная доза облучения при УФБ-терапии 311 нм была значительно меньше, чем при ПУВА-терапии. Другое исследование включало исследование результатов лечения 20 пациентов, прошедших лечение одной половины тела узкополосным ультрафиолетовым светом с длиной волны 311 нм, с другой-терапия облучения в комбинации с пероральным применением 8-метоксипсоралена. Статистически значимых различий в эффективности не выявили [El-Mofty M. et al., 2006].

Caron-Schreinemachers A.L. и соавт. (2005) доказали, что больные витилиго с более темной кожей могут переносить более высокие дозы УФБ-излучения. В проспективном исследовании была изучена эффективность фототерапии в зависимости от фототипа (II-VI тип кожи по Т.Б. Фитцпатрику) 33 пациентов. В исследовании использовали УФБ-излучение 311 нм. Было выявлено, что средние значения минимальной эритемной дозы для нормальной (видимо здоровой) кожи возрастали с 0,73 Дж/см² у пациентов со II типом кожи, до 2,20 Дж/см² у больных с VI типом кожи. Такая же зависимость отмечена для кожи, пораженной витилиго. Значения минимальной эритемной дозы в пораженной коже были, в среднем, на 35% ниже, чем в нормально пигментированной (видимо здоровой) коже больных [Caron-Schreinemachers A.L. et al., 2005].

В исследовании Hamzavi I. и соавт., проведенном в 2004 году, оценивалась эффективность узкополосной УФБ-терапии, применяемой 3 раза в неделю, при лечении симметрично расположенных очагов витилиго. Каждому пациенту на одной половине тела проводили фототерапию 311нм, а вторую половину оставляли в качестве контроля. Всего после проведения 60 сеансов (или 6 месяцев) фототерапии 311нм отмечалось улучшение на 42% по сравнению с 3% на контрольной половине [Hamzavi I. et al., 2004]. Кроме того, авторами было отмечено, что лучше всего поддавались лечению очаги на нижних конечностях, затем на туловище, руках, кистях и ступнях.

В другом исследовании оценивали эффективность узкополосной УФБ-терапии 311нм и ПУВА-терапии (сеансы 2 раза в неделю) в двух группах пациентов с витилиго [Yones S.S. et al., 2007]. Пациентам прекращали лечение в случае полного выздоровления, при отсутствии улучшения после 32 сеансов терапии, при непереносимости проводимого лечения, или по окончании 200 сеансов. Среднее количество процедур составило 97 и 47, соответственно. Исследователи показали, что проведение УФБ-терапии 311 нм привело к репигментации у 64% больных, в то время как ПУВА-терапия только у 36%. Bhatnagar A. и соавт. (2007) сравнивали степень репигментации при лечении устойчивых очагов на верхних и нижних конечностях при фототерапии 311 нм и ПУВА-терапии. По результатам исследования, спустя примерно 6 месяцев лечения (3 раза в неделю), при УФБ-терапии 311 нм репигментация наступала в 68% площади очагов, а при ПУВА-терапии - в 54% [Bhatnagar A. et al., 2007].

Узкополосная УФБ-терапия 311 нм вызывает меньше побочных эффектов, чем ПУВА-терапия за счет использования более низких доз ультрафиолета и, как следствие, снижение риска развития новообразований. Однако имеются сведения о развитии фототоксических реакций и ожогов [Welsh O. et al., 2009]. В 2009 году при ретроспективном обзоре 477 случаев витилиго было установлено небольшое, статистически незначимое

увеличение частоты развития непигментного злокачественного новообразования кожи у больных витилиго [Hexsel C.L. et al., 2009]. Тем не менее, развитие непигментных новообразований отмечалось у пациентов с I и II типами кожи, на открытых, незащищенных от инсоляции, участках кожи. Было доказано отсутствие корреляции заболеваемости с проводимой фототерапией.

1.2.3. УФБ-терапия с использованием эксимерного лазера 308 нм

В последние годы, благодаря развитию современных технологий наряду с фотохимиотерапией (ПУВА) и узкополосной УФБ-терапией 311 нм, появился принципиально новый вид светотерапии, основанный на использовании ультрафиолетового эксимерного ксенон хлоридного (XeCl) лазера с длиной волны 308 нм [Олисова О.Ю. и соавт., 2005; Feldman S.R. et al., 2002; Greve B. et al., 2006; Aubin F. et al., 2005; Passeron T. et al., 2005; Nicolaidou E. et al., 2009].

Монохроматическое излучение генерируется эксимерным лазером (УФБ-эксимерный лазер), работающим в ультрафиолетовом режиме [Gerber W. et al., 2003; Spencer J.M. et al., 2004]. Излучение УФБ-эксимерного лазера относят к спектру В со средней длиной волны луча. Источником энергии в эксимерных лазерах является газовая смесь, состоящая из благородного газа и галогена. Взаимодействуя, они образуют двухатомные возбужденные молекулы (димеры, эксимеры), имеющие очень короткое время жизни, распадаясь выделяется свободная энергия – УФ-фотоны. Длина волны зависит от состава газовой смеси и состава молекул, которые будут распадаться. Существуют 193 нм аргон-флюоридные, 248 нм криптон-флюоридные, 351 нм ксенон-флюоридные, 308 нм ксенон-хлоридные установки эксимерных лазеров. Передаваемая по оптоволоконному кабелю, энергия выходит на конце лазера как сжатый пучок лазерного света, позволяющий проводить локализованное облучение очагов поражения, не затрагивая окружающую здоровую кожу, тем самым нивелируя побочные

эффекты действия ультрафиолетового света (канцерогенный и потенцирующий фотостарение) на чистые участки тела, свободные от высыпаний. Метод лечения УФ-излучением может проводится взрослым и детям, не требующий использования фотосенсибилизаторов и позволяющий проведение терапии в труднодоступных областях тела (отдельных очагов на волосистой части головы, в подмышечных впадинах, паховых складках, межпальцевых промежутках). В последнее время появились новые установки эксимерного ХеСl-лазера ("XTRAC", США), оборудованные программным обеспечением, благодаря которым врач может проводить терапию как на единичных очагах, так и больших площадях поражения. Компьютерные программы, обеспечивающие работу в 3 режимах и разных скоростях, гарантируют равномерность распределения энергии без пропусков, с четкой дозировкой суммарной энергии на каждом обработанном участке. Впервые эксимерный лазер 308 нм в дерматологии был предложен для лечения псориаза, но диапазон применения постоянно расширяется. Данный лазер эффективен при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта [Kollner K. et al., 2003; Trehan M. et al., 2004], гнездовой алопеции [Gundogan C. et al., 2004], грибковидном микозе I A стадии [Mori M. et al., 2004, атопической экземе, периоральном дерматите, простом лишае Видаля, нумулярной экземе [LeDuff F. et al., 2010]. В последние годы появились также данные по использованию эксимерного лазера в коррекции гипопигментных стрий и рубцов [Alexiades-Armenakas M.R. et al., 2004], гипопигментных пятен, возникших после удаления татуировок с помощью YAG-лазера [Gundogan C. et al., 2004].

По лечению витилиго эксимерным лазером есть немногочисленные публикации [Baltas E. et al., 2001; Baltas E., 2002; Esposito M. et al., 2004; Hadi S.M. et al., 2004], в частности Baltas E. и соавт. (2002) провели исследование, в котором лечение эксимерным ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 308 нм дало положительный исход 6 пациентов

витиго, получавших терапию в течение 6 месяцев с режимом 2 процедуры в неделю и средней курсовой дозой облучения 50,7 Дж/см² [BaltasE. et al., 2002]. В результате лечения у 4 больных пигментация восстановилась на площади, составившей 50-95% всей площади поражения. Первые проявления репигментации наблюдались, в среднем, после 16 процедур облучения. G. Leone и соавт. (2003) при лечении больных витилиго эксимерным лазером отметили первые признаки репигментации, в среднем, на 8 процедуре [LeoneG. et al., 2003].

В отдельных работах обсуждается вопрос об оптимальном режиме проведения облучений эксимерным ультрафиолетовым светом. По данным A. Hofer и соавт. (2005), Z. Shen и соавт. (2007), при режиме проведения процедур 2-3 раза в неделю эффект от лечения был значительно выше, чем при более редком режиме облучения (1 раз в 1-2 недели) [HoferA. et al., 2005; ShenZ. et al., 2007].

Оптимальная продолжительность курса терапии ультрафиолетовым лазером остается пока не выясненной. Согласно данным Seok-Beom Hong и соавт. (2005) статистически значимо возрастала эффективность лечения после проведения 10, 15 и 20 процедур, учёные проводили оценку с интервалом один раз в пять процедур [HongS. et al., 2005].

A. Taneja и соавт. (2003) указывают прогрессивность лечения в случае увеличения количества процедур, авторы отмечают высокую эффективность лечения, приводя в своем исследовании результаты лечения пациентов с курсом терапии в 60 процедур, репигментация наблюдалась более 75% площади очагов поражения и отмечалась чаще у пациентов, получивших на курс не менее 30-40 процедур [TanejaA. et al., 2003].

Данные N. Ostovari и соавт. (2004), S.M. Hadi и соавт. (2004), B. Greve и соавт. (2006), S.R. Al-Otaibi и соавт. (2009) в своих исследованиях указывают на разную эффективность лечения ультрафиолетовым лазером

очагов поражения в зависимости от локализации. Выше названные авторы отмечают более высокую эффективность лечения при локализации очагов витилиго в «фоточувствительных зонах» — на лице, шее, туловище, у которых репигментация 50-75% площади поражения и выше отмечалась чаще, чем при локализации очагов на дистальных участках конечностей [Ostovari N. et al., 2004; Hadi S.M. et al., 2004; Greve B. et al., 2006; Al-Otaibi S.R. et al., 2009].

Оптимальное количество процедур ультрафиолетовым средневолновым светом данного диапазона на курс и их безопасность не установлены и требуют уточнения. Отдаленные результаты лечения также не изучены и нуждаются в дальнейшем анализе.

Таким образом, в зарубежных работах последних лет имеются данные, свидетельствующие об эффективности узкополосной фототерапии диапазона 304-313 нм. На сегодняшний день не разработана методика комбинированного применения узкополосной фототерапии, отсутствуют отдаленные результаты лечения, а также остается недостаточно изученным влияние узкополосного излучения на цитокиновый профиль больных витилиго, что также требует проведения дальнейших исследований.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в клинике кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (директор клиники – д.м.н., профессор О.Ю. Олисова).

2.1. Общая характеристика больных витилиго, вошедших в исследование

В исследование было включено 60 больных с различными формами витилиго (36 — женщин, 24 — мужчин). Критериями включения в настоящее исследование были больные в возрасте старше 18 лет, наличие типичных кожных проявлений заболевания, отсутствие сопутствующей патологии и других возможных противопоказаний к проведению ультрафиолетовой терапии. В ходе исследования проводился стандартный комплекс клинического обследования пациентов, включающий углубленный анализ жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценку дерматологического статуса, осмотр очагов люминесцентной лампой Вуда. Площадь каждого очага поражения измерялась с использованием линейки, суммировалась с другими очагами и оценивались в процентах относительно площади поверхности тела. Данные анамнеза включали сведения о возрасте и поле пациентов, продолжительности и характере течения заболевания (стабильное или прогрессирующее), возможном наличии провоцирующего фактора, распространенности процесса и его локализации (в соответствии с локализационной классификацией витилиго D.Mosher et al, 1979), наличии идентичного заболевания у других членов семьи, оценку эффективность от ранее применяемых методов лечения.

С целью исключения сопутствующей патологии и противопоказаний проводились обследования, включавшие общий клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, инструментальные

исследования (УЗИ щитовидной железы, органы брюшной полости, почек, органов малого таза, электрокардиография (ЭКГ), при необходимости пациенты были консультированы терапевтов, эндокринологом, гинекологом (урологом) и другими специалистами.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Морфологические исследования крови

Лабораторное определение клинических и биохимических параметров крови проводилось в межклинической биохимической и иммунологической лаборатории Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Показатели пациентов исследовались по стандартным общепринятым методикам до начала лечения и после проведенной терапии.

2.2.2. Иммуноферментный анализ

Для изучения цитокинового статуса пациентов с витилиго был использован иммуноферментный анализ с моноклональными антителами, которые были фиксированы в лунках планшета из наборов тест-систем «ИФА-БЕСТ». В сыворотке крови пациентов с витилиго определяли уровень основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа). Определение цитокинового статуса в сыворотке крови проводилось в несколько этапов. Перед началом исследования крови лунки планшета были два раза обработаны буферным раствором, после чего был добавлен раствор буфера С (по 10 мкл), в контрольные лунки дополнительно был внесён раствор буфера В (по 100 мкл). Диапазон концентрации цитокинов имел тенденцию к изменению от 20 пкг до 0.3 МЕ/мл. При анализе была добавлена исследуемая сыворотка (по 100 мкл). Затем выдерживался процесс инкубации при условиях 60 минут, при +25С и постоянном непрерывном встряхивании. Следующим этапом было удаление жидкости их лунок и промывание буферным раствором (кратность промывания – 3 раза). Далее в лунки вносились по 200 мкл раствора вторых антител и следовал процесс

инкубации на протяжении одного часа при температурном режиме — +37С. После чего следовал процесс промывания дистиллированной водой и аспирации лунок, далее в сухие лунки был добавлен субстрат с красителем (200 мкл) и проводили инкубацию в течение 10 - 15 минут при температуре +22 С.

Реакцию останавливали 50 мкл раствора H₂SO₄ (серная кислота). После остановки реакции внесение результатов и их анализ был проведен при помощи спектрофотометра (длина волны 450 нм). В исследуемых цитокинах была определена концентрация рецепторных антагонистов, которую оценивали с помощью калибровочного графика (единица измерения — (пг/мл). Результаты полученных иммунологических исследований сравнивались с показателями контрольной группы.

2.2.3.Определение содержания меланина в депигментированных участках

Для количественной оценки содержания меланина и эритемы, (возникающей процессе фототерапии) в пораженных участках кожи нами использовалась мексаметрия (неинвазивный метод диагностики). Диагностика была проведена на аппарате CUTOMETER MPA 580 SK electronic (Германия) с насадкой MEXAMETER MX 18.

Принцип метода заключается в том что, проходящие через кожный покров световые волны трех частот (инфракрасной (870 нм), зеленой (568 нм) и красной (660 нм), генерируемые с помощью датчика-измерителя, и поглощаемые гемоглобином и меланином, коллагеновые волокна дермы рассеивали их и волны проходили обратный путь через дерму и эпидермис.

Меланин, способный поглощать широкодлинноволновый диапазон света (от ультрафиолетового до инфракрасного), количество которого вместе с количеством гемоглобина влияет на диапазон отраженного кожей света, определяет спектральный состав. Гемоглобин же имеет характерные полосы

поглощения в спектральных диапазонах около 420 и 545-575 нм. Свет, отраженный от исследуемой ткани, воспринимает встроенный приемник. При помощи инфракрасных волн двух частот, подобранных, так, чтобы достичь двух различных уровней поглощения света меланином, измеряется соответственно его количество, и устанавливается среднее значение. Для измерения эритемы также используются инфракрасные волны 2-х различных частот, одна из которых соответствует спектральному абсорбционному пику гемоглобина, а другая используется для контроля за иными цветовыми воздействиями.

Перед проведением каждого измерения проводили калибровку прибора с помощью специального калибровочного колпачка. При этом необходимо добиться калибровочных значений для меланина, равного около 276, для эритемы от 0 до 3., после чего можно уже производить измерения с исследуемого участка кожи. Для получения более точных значений уровня меланина и эритемы производилось несколько измерений (от 3 до 5) с одного участка кожи и в дальнейшем рассчитывалось среднее значение. Полученные результаты представляются в таблицах на мониторе компьютера: в одной таблице отражаются значения меланина, на другом — эритемы. Разброс значений от 0 до 1000.

В нашей работе мексаметрия в очагах витилиго и в участках видимо здоровой кожи проводилась до начала лечения при скрининговом обследовании пациентов и после полного курса лечения.

2.2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия

Исследование микроциркуляции в очагах витилиго проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Москва, Россия), с программой для автоматизированной обработки полученных данных. Методика лазерной доплеровской флоуметрии основывается на поглощении структурами крови лазерного

излучения с проекцией доплеровской составляющей метода. Данное неинвазивное исследование предназначено для изучения артериолярного, капиллярного, веноулярного кровотока, а также функционирования сосудистой сети. Преимуществом данного метода являются неинвазивность, безопасность, возможность проводить как многократные, так и продолжительные измерения [Аламакин Д.С. и соавт., 2013]. Длина волны излучения данного аппарата составляет 0,63 мкм. Световой поток падает на торец световодного кабеля, через который доставляется к очагу, в котором проводятся измерения микроциркуляции.

ЛДФ-сигнал регистрируется от объема ткани около 1 мм³, амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-веноулярных анастомозах, поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. Для оценки изменения потока эритроцитов проводится обработка отраженного сигнала электронным путем. На выходе прибор формирует результат флоуметрии – сигнал, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов.

Капиллярный кровоток при ЛДФ характеризуется показателем микроциркуляции (ПМ), который является функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани (N эр) и их усредненной скорости (V_{ср}). $ПМ = N \text{ эр} * V_{ср}$. Показатель измеряется в относительных перфузионных единицах (перф.ед.). Так как данная величина носит переменный (случайный) характер, при исследовании проводится вычисление следующих статистических величин:

M — среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, σ (СКО) – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания

кровотока; при увеличении своего значения данный показатель указывает на увеличение функции регуляторных механизмов. K_v (коэффициент вариации) — $\sigma/M*100\%$; увеличение данного показателя свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов.

Изменение величины $\sigma_{ПМ}$ определяется активными механизмами (факторы, непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции – это эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета и тонуса сосудов) и пассивными механизмами (факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции – это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Нами проводился анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм – отношение амплитуды соответствующих колебаний (А) к среднеквадратическому отклонению (СКО). Оценивались следующие показатели:

$ALF/СКО$ – показатель, характеризующий работу гладких мышц в стенках сосудов кожи, оценивающий преимущественно изменения в артериолах;

$АНF/СКО$ – показатель, характеризующий изменения в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, вызванными дыхательными экскурсиями;

$АСF/СКО$ – показатель, характеризующий перепады давления в следствие сердечных сокращений;

Интегральной характеристикой гемодинамики кровотока может служить индекс эффективности микроциркуляции, который устанавливает соотношение между активным и пассивным механизмом регуляции кровотока в системе микроциркуляции:

$$ИЭМ = A_{maxLF} / (A_{maxHF} + A_{maxCF})$$

Для удобства анализа и обработки данных расчетные величины представляются в процентном соотношении. Измерения проводились

кожным датчиком в различных точках на коже депигментированных очагов (не менее 3 измерений за одно исследование с последующим вычислением среднего значения).

2.2.5. Определение дерматологического индекса качества жизни

Для оценки влияния витилиго на качество жизни пациента нами проводилось анкетирование пациентов с определением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), разработанного в Великобритании в 1994 году А.У. Finlay и G.K. Khan и руссифицированным профессором Н.Г. Кочергиным в 2001 году.

Анкетирование проводили у всех пациентов до и после лечения.

Анкета состоит из 10 вопросов, которые показывают связь с различными аспектами жизни больного: профессиональные, бытовые, сексуальные, социальные, личностные. Целью этой анкеты является определение степени влияния кожного заболевания на образ жизни больного (фото 1).

На каждый вопрос предлагается 4 варианта ответа, каждый из которых оценивается соответственно от 0 до 3 баллов. Максимальное количество баллов может равняться 30, при этом качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов.

Интерпретация значений ДИКЖ:

0-1 балл – нет влияния на жизнь пациента;

2-5 балла – заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента;

6-10 баллов – заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента.

11-20 баллов – заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента;

21-30 баллов – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

1.	На протяжении последнего года насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или покалывание кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	На протяжении последнего года насколько сильно Вы чувствовали смущение и неловкость из-за состояния Вашей кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	На протяжении последнего года насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	На протяжении последнего года насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы одевали?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	На протяжении последнего года насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную деятельность или досуг?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	На протяжении последнего года насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	Препятствовало ли состояние Вашей кожи присутствию на работе или занятиях в течение последнего года?	Да Нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Если "Нет", то в какой степени состояние Вашей кожи было проблемой для Вашей работы или обучения?	Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	На протяжении последнего года насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером или Вашими близкими друзьями или родственниками?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.	На протяжении последнего года насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших сексуальных проблем?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10.	На протяжении последнего года насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Фото 1. Вопросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

Дерматологический индекс качества жизни может быть использован не только как критерий оценки тяжести состояния пациента, но и как критерий эффективности проводимой терапии. Снижение индекса в процессе лечения означает улучшение качества жизни больного.

2.3. Методы лечения

Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ой группе (n=30) пациентам проводилась комбинированная фототерапия – узкополосная УФБ-терапия 311 нм и терапия эксимерным лазером с длиной 308 нм; во 2-ой группе (группе сравнения) (n=30) пациенты получали только узкополосную фототерапию 311 нм. Курс фототерапии в обеих группах длился не более 20 недель.

Фототерапия УФБ-лучами 311 нм проводилась 4 раза в неделю. Лечение начинали без определения минимальной эритемной дозы. Начальная доза составляла 0,05-0,1 Дж/см² с последующим увеличением, при отсутствии эритемы на 0,1 Дж/см² в зависимости от реакции кожи на ультрафиолет. Для фототерапии использовали кабину для общего облучения («Waldmann UV7001K», Германия), которая оснащена люминисцентными лампами, работающими в длинно- и средневолновом диапазоне (фото 2). Конструкция кабины обеспечивает равномерное распределение УФ-лучей (УФА, УФБ, УФА+УФБ, УФБ 311 нм) по всей поверхности тела.

В кабину вмонтированы датчики, позволяющие контролировать и учитывать интенсивность УФ-излучения как в любом спектре.



Фото 2. Кабина для облучения «Waldmann UV7001K»

Для проведения курса лечения больным витилиго ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 308 нм использовалась эксимерная лазерная установка «XTRAC», производство США (фото 3). Это газовый ионный лазер, который использует хлорид ксенона и производит длину волны 308 нм узкополосной ультрафиолетовой энергии. Система XTRAC позволяет регулировать мощность испускаемого света. Мощность лазера задается на уровне, необходимом для лечения определенных дерматологических расстройств. Система позволяет одновременно держать насадку и осуществлять управление контрольной панели, а также осуществлять генерацию импульсов лазерного излучения посредством педали.

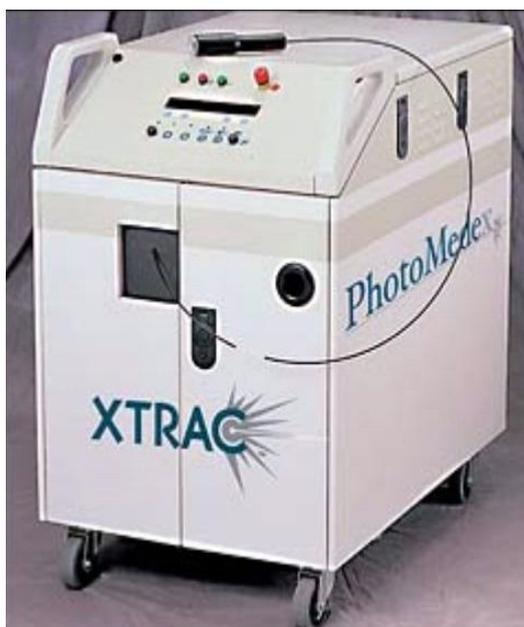


Фото 3. Эксимерный лазер «XTRAC» с длиной волны 308 нм

Установка оснащена удобной насадкой, формирующей световое пятно площадью 3,2 см². Прозрачный наконечник на конце насадки позволяет постоянно контролировать область обработки, снижает количество рассеянного излучения и обеспечивает идеальные гигиенические нормы для каждого пациента. Система XTRAC оснащена системой калибровки мощности излучения и системой тестирования кожи. Это позволяет выбрать оптимальные режимы обработки, учитывающие не только фототип кожи пациента, но и специфическую реакцию на УФ-излучение.

Лазер генерирует высокоинтенсивное излучение 2-3 мДж/см² (размеры излучающей головки 2,3x2,3 мм). Частота следования импульсов до 200 Гц, длительность импульсов 30 нс. Процедуры осуществляли 2 раза в неделю. Лечение начинали после определения минимальной фотоэритемной дозы (МЭД) на коже вне очагов поражения. Облучали 6 областей с помощью насадки 3x3 см², после чего через 48 часов оценивали результат. МЭД определяли по области, в которой была первой обнаружена различимая эритема от МЭД-теста.

В зависимости от типа кожи для достижения терапевтического эффекта мы брали дозы с разной плотностью мощности; в основном это были низкие (0,5 и 1 МЭД) и средние (2, 3 и 4 МЭД) дозы. В последующие процедуры для подбора дозы мы ориентировались только на эритему: если после процедуры появлялось покраснение в очагах поражения, то дозу оставляли прежней. Если реакция на облучение отсутствовала, то дозу увеличивали на $\frac{1}{2}$ или 1 МЭД, но не более чем вдвое.

Фототип кожи определяли по Владимирову (I тип – кожа после воздействия ультрафиолетовых лучей краснеет без последующего загара; II тип – кожа сначала краснеет, а затем приобретает загар; III тип – кожа загорает без предшествующей эритемы).

Эффективность терапии оценивали после окончания курса лечения по динамике площади поражения с вычислением процента репигментации. За улучшение принимали репигментацию кожи на площади, составлявшей не менее 25-50% от первоначальной площади поражения, за значительное улучшение 51-95% и полное клиническое улучшение при достижении репигментации 96-100% площади очагов. Отсутствие эффекта констатировали при восстановлении пигментации на площади, занимавшей менее 15% от исходной площади поражения. Также оценивались отдаленные результаты лечения, основываясь на стойкости, образовавшейся в процессе фототерапии пигментации и отсутствию прогрессирования заболевания.

2.4. Метод статистической обработки данных

Для статистической обработки данных использовались стандартные методы описательной и вариационной статистики, с использованием простого и множественного линейного регрессионного анализа. Значения рассчитывались и представлялись в виде $M \pm m_M$, $M \pm \sigma$, $P \pm m_P$ и $r \pm m_R$, где M - среднеарифметическое, P – относительные величины, выраженные в процентах (%), r – коэффициент корреляции, m (σ) – ошибка

репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). При сравнении двух выборок друг с другом использовали непараметрический тест Вилкоксона. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0.05$).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Под нашим наблюдением с 2014 по 2017 год находилось 60 пациентов старше 18 лет с различными формами витилиго, среди них 36 женщин и 24 мужчин.

В ходе исследования проводился стандартный комплекс клинического обследования пациентов, включающий в себя углубленный анализ жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценку дерматологического статуса. Данные анамнеза включали сведения о возрасте и поле пациентов, продолжительности и характере течения заболевания (стабильное или прогрессирующее), возможном наличии провоцирующего фактора, распространенности процесса и его локализации, наличие идентичного заболевания у других членов семьи, эффективность от ранее применяемых методов лечения.

Распределение больных витилиго по полу и возрасту представлено в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 29 ± 10 лет, у мужчин $32,5 \pm 5$ лет и у женщин $26,5 \pm 12$ лет. Как видно из представленных данных, в группе больных витилиго преобладали женщины, причем наибольшее количество приходилось на молодой возраст до 40 лет – 25 (41.7%). Таким образом, все пациенты находились в активном трудоспособном возрасте с превалированием женщин.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	Пол		Всего пациентов
	Мужчины	Женщины	
18– 25	7	11	18 / 30%
26 – 40	9	14	23/ 38.3%
41-50	4	6	10/ 16.7%
51-60	3	3	6/ 10%
Старше 60	1	2	3/ 5%
Итого	24 / 40%	36 / 60%	60/ 100%

Дебют заболевания наиболее часто отмечался в возрасте до 27 лет – у 47 пациентов (78,3%), а средний возраст, в котором пациенты отметили начало заболевания, составил 20 ± 12 лет. Давность заболевания в исследуемой группе больных колебалась от 5 месяцев до 20 лет, средняя продолжительность заболевания составила $9,4 \pm 5$ лет.

На рисунке 1 представлено распределение больных по клиническим формам заболевания в соответствии с локализационной классификацией витилиго (D.Mosher et al, 1979). Из общего числа больных у 29 (48,4%) отмечалась вульгарная форма витилиго, проявляющаяся в виде множественных, симметрично расположенных пятен на коже туловища, конечностей и лица, при этом площадь поражения составляла от 3 до 75% всего кожного покрова. Акрофациальная форма (с поражением кистей, стоп, лица в периорбитальной и периоральной областях) наблюдалась у 11 (18,3%). Фокальная (одно или несколько пятен, расположенных в одной области) – у 9 (15%). С сегментарной формой витилиго было 8 (13,3%) пациентов. Депигментированные участки неправильных очертаний локализовались на коже груди или бедра, в подмышечной области или на лице (шея,

подбородок); площадь поражения составляла 1-2 % кожного покрова. Вокруг очагов отмечалась зона гиперпигментации. При свечении витилигинозных очагов лампой Вуда обнаруживалось характерное голубоватое свечение участков (фото 4). Сочетание витилиго и невуса Сеттона (депигментация вокруг родимого пятна) выявлено у 2 пациентов (3,3%) с вульгарной формой заболевания. У одного пациента (1,7%) с вульгарной формой нами было диагностировано универсальное витилиго с площадью депигментации около 80%.

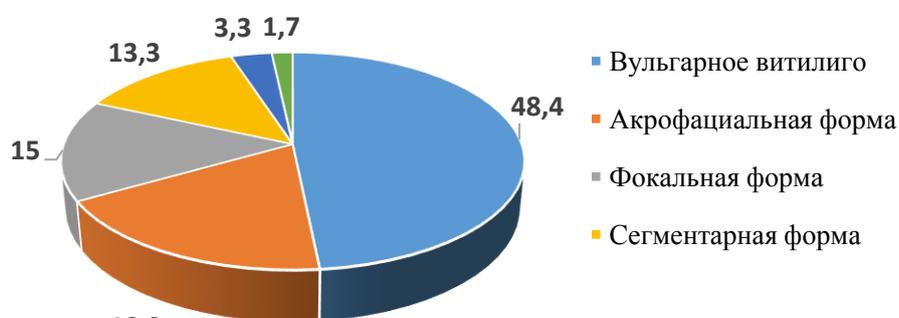


Рисунок 1. Распределение больных по клиническим формам витилиго (в %).

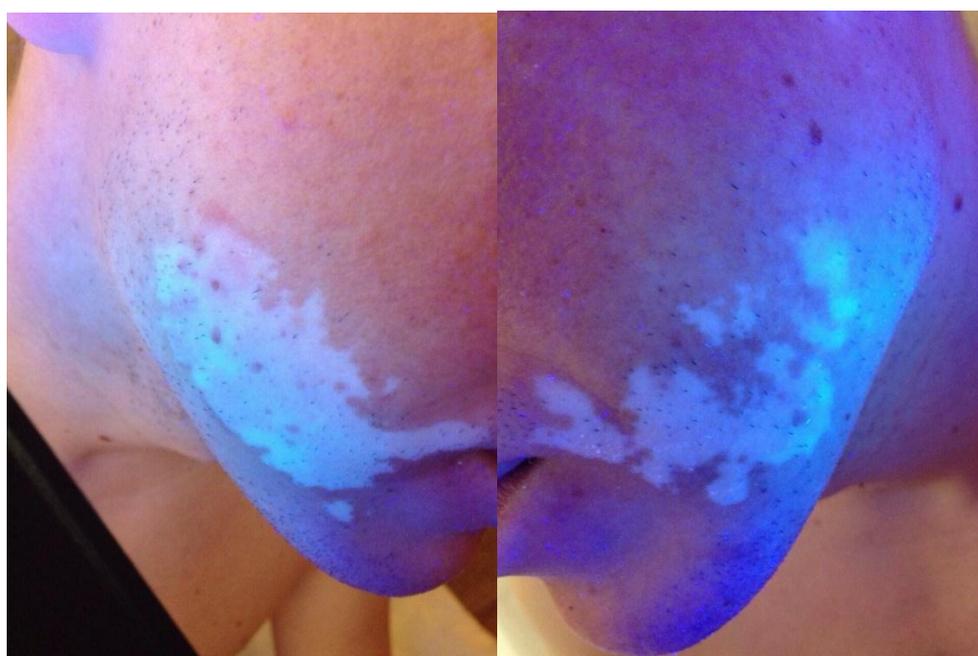


Фото 4. Свечение очагов витилиго под лампой Вуда.

По течению заболевания у 23 (38,3%) пациентов за последний год отмечалось прогрессирование процесса, у 34 (56,7%) пациентов процесс можно было охарактеризовать как стабильный. Нестабильный тип витилиго, при котором часть депигментированных пятен увеличивается или появляются новые, на фоне регресса других пятен, отмечался у 3 (5%) пациентов.

Среди возможных причин развития витилиго 23 больных (38,4%) отметили, в первую очередь, перенесенный психоэмоциональный стресс. 8 (13,3%) больных связывали появление витилиго с длительным пребыванием в местах с повышенной инсоляцией. Витилиго возникло после оперативных вмешательств у 2 пациентов (3,3%). 3 женщины (5%) указывали, что впервые депигментированные очаги появились после родов, в период лактации, причем все они отмечали, что после следующих родов появлялись свежие очаги. Наследственный характер заболевания отмечался у 9 пациентов (15%). 5 пациентов (8,3%) связывали появление витилиго с наличием сопутствующих заболеваний и 9 (16,7%) не могли связать появление депигментированных пятен с какими-либо значимыми причинами (рисунок 2).

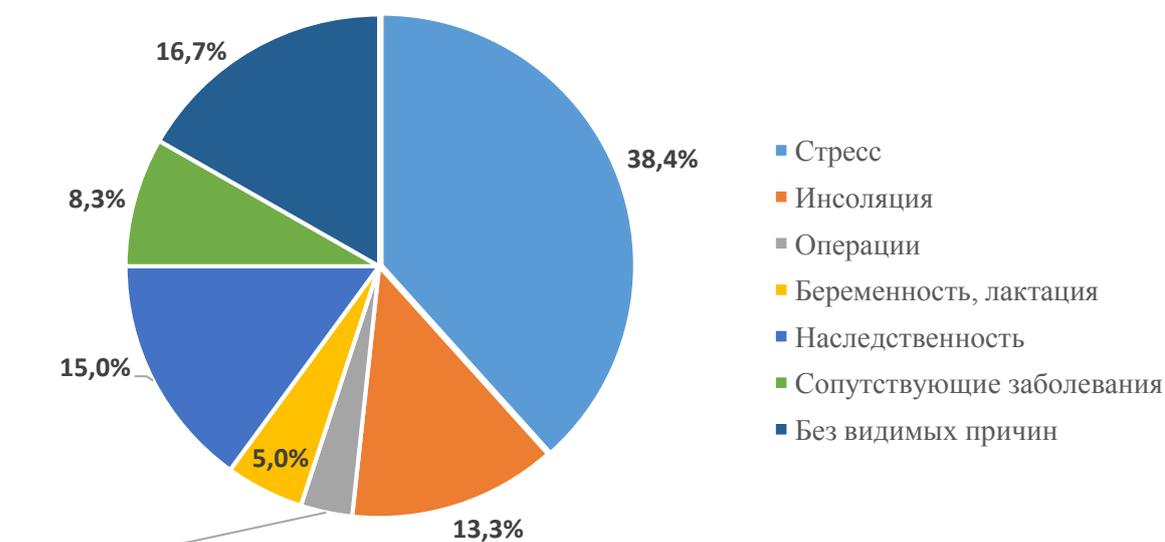


Рисунок 2. Возможные причины развития витилиго.

Сопутствующие соматические заболевания наблюдались у 37 больных (61,7%). При этом у одного и того же больного могло быть выявлено несколько нозологий (таблица 2). В ходе исследования было обнаружено, что наиболее часто встречались заболевания гепатобиллиарной системы (хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей) – у 12 больных (20%). Гастрит или язвенная болезнь обнаружены у 8 (13,3%) больных. Патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит) и сахарный диабет 2 типа были выявлены или подтверждены у 9 больных (15%). У 4 (6,7%) пациентов подтверждена гипертоническая болезнь I-II степени. Гинекологические заболевания и дисфункции, такие как нарушения менструального цикла, хронический аднексит наблюдались у 3 женщин (5%). Алиментарное ожирение наблюдалось у 3 пациентов (5%). Среди наблюдаемых больных было 3 человека с хроническими дерматозами: у 2 пациентов вульгарный псориаз в стационарной стадии и 1 пациент с микробной экземой. Тяжелых хронических заболеваний, а также декомпенсированных состояний среди больных витилиго выявлено не было.

Сопутствующие заболевания у больных витилиго

Сопутствующие заболевания	Больных витилиго	Количество пациентов (% в обследованной популяции больных в целом n= 60)
Заболевания гепатобилиарной системы (хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей)	12	20%
Заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка)	8	13,3%
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь)	4	6,7%
Заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит)	4	6,7%
Сахарный диабет 2 типа	5	8,3%
Гинекологические заболевания	3	5%
Наличие хронических дерматозов	3	5%
Алиментарное ожирение	3	5%

Таким образом, из представленных клинически данных видно, что обследованная нами группа пациентов в основном состояла из женщин, с преобладанием лиц молодого активного возраста, которых заболевание беспокоило, прежде всего, как фактор, приводящий к социальной

дезадаптации. Причиной развития заболевания подавляющее большинство пациентов считало психоэмоциональный стресс. Следует также отметить, что наиболее распространенной формой заболевания у пациентов являлась вульгарная форма. У всех обследованных пациентов не было выявлено какой-либо выраженной сопутствующей патологии, являющейся противопоказанием для проведения фототерапии и требующей немедленной коррекции.

3.2. Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных витилиго

Как было уже сказано, все пациенты были разделены на две группы. В 1-ой группе (n=30) пациентам проводилась комбинированная фототерапия, а именно, узкополосная УФБ-терапия 311 нм в сочетании с эксимерным лазером 308 нм; во 2-ой группе сравнения больные витилиго (n=30) получали узкополосную фототерапию 311 нм.

С целью невелирования побочных эффектов для пациентов с витилиго, перед проведением терапии был собран анамнез с учётом перенесенных заболеваний и наличия сопутствующих патологий, которые могли стать относительным или абсолютным противопоказанием для проведения фототерапии, также для этой цели были проведены дополнительные клинические анализы крови и мочи, а также УЗИ органов брюшной полости. При подготовке пациента к началу терапии был учтён принципы комплексности и мультидисциплинарности.

К абсолютным противопоказаниям относятся: злокачественные новообразования кожи, диспластические невусы, множественные врожденные пигментные невусы, катаракта или афакия, беременность и период лактации, функциональная недостаточность печени и почек или сердечно-сосудистой системы (фаза декомпенсации), заболевания щитовидной железы, гемобластозы.

3.2.1. Эффективность комбинированной фототерапии УФБ-лучами 311 нм и эксимерным лазером 308 нм

Лечение больным витилиго в основной группе (n=30) проводили комбинированным методом, включающим узкополосную фототерапию УФБ-лучами 311 нм в сочетании с эксимерным лазером с длиной волны 308 нм.

Среди пациентов было 22 женщины и 8 мужчин в возрасте от 20 до 54 лет (средний возраст 28 лет). Продолжительность заболевания у больных составила от 6 месяцев до 24 лет (в среднем 14,5 лет). По формам заболевания пациенты распределились следующим образом: 14 пациентов с вульгарным витилиго (фото 5), у 6 наблюдалась акрофациальная форма (фото 6), у 3 — фокальная форма, у 4 — сегментарная форма. У одного больного наблюдалась универсальная форма витилиго и сочетание витилиго с невусом Сеттона — у 2 пациентов.



Фото 5. Вульгарное витилиго



Фото 6. Акрофациальная форма витилиго

Витилиго находилось в стадии прогрессирования у 11 больных, стабильное течение процесса наблюдалось у 16. У 3 пациентов отмечался нестабильный процесс, при котором на фоне регресса очагов часть депигментированных пятен увеличивалась в размерах по периферии или появлялись новые. Площадь очагов поражения варьировала от 5 до 72% площади всего кожного покрова. По реакции чувствительности кожи на ультрафиолетовое облучение у 20 больных был II фототип (по Владимирову) и у 10 больных - III фототип. Пациентов с I фототипом на лечение не брали, учитывая невосприимчивость их кожи к ультрафиолетовым лучам.

При назначении начальной дозы облучения учитывали фототип кожи, индивидуальную чувствительность к ультрафиолету и степень загара. Начальная доза облучения в зависимости от фототипа кожи составляла у больных со II типом 0,05-0,1 Дж/см² и 0,1-0,2 Дж/см² – у больных с III типом с последующим увеличением дозы, при отсутствии эритемы, на 0,05-0,1-0,2 Дж/см² в зависимости от фототипа. Процедуры проводили по методике

четырёхразового облучения в неделю, дополнительно в этот же день после фототерапии 311нм проводилось облучение эксимерным лазером 308 нм.

Облучение эксимерным лазером проводили 2 раза в неделю после определения МЭД. Начальная доза облучения варьировала в зависимости от расположения очагов и распространенности процесса и составляла 0.05-0.15 Дж/см².

Так, при расположении депигментированных очагов на лице начальная доза составляла 0,03 - 0,05 Дж/см², на туловище, верхних и нижних конечностях - 0,07 - 0,15 Дж/см², на дистальных отделах конечностей и в области крупных суставов (кисти, стопы, локти, колени) - 0,15-0,2 Дж/см². Увеличение разовой дозы зависело от динамики кожного процесса и переносимости лечения и повышалась на 0,025-0,1 Дж/см². Если после процедуры появлялось покраснение в очагах поражения, то дозу оставляли прежней. Если реакция на облучение отсутствовала, то дозу увеличивали на ½ или 1 МЭД, но не более чем вдвое.

Количество процедур эксимерного лазерана курс составило от 16 до 48 (в среднем 32). Максимальная доза варьировала от 1,5 Дж/см² до 2,4 Дж/см² (среднее 1,95 Дж/см²), курсовая доза - от 2,2 до 32 Дж/см² (17,1 Дж/см² в среднем), длительность фототерапии – от 8 до 24 недель. Количество процедур УФБ-терапии 311 нм варьировало от 32 до 82 (в среднем 57), при этом максимальная доза облучения находилась в пределах от 1,3 Дж/см² до 3,7 Дж/см² (среднее значение 2,5 Дж/см²) и курсовая доза составляла от 26,8 до 80,2 Дж/см² (в среднем 53,5 Дж/см²) с длительностью фототерапии от 12 до 20 недель (табл. 3).

Таблица 3

Параметры облучения узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм и эксимерным ультрафиолетовым лазером 308нм

	УФБ-терапия 311 нм	Эксимерный лазер 308нм
Количество процедур	57 [32; 82]	32 [16; 48]
Длительность лечения (недели)	14 [12; 20]	14[8; 24]
Максимальная доза облучения	2,5 [1,3; 3,7] Дж/см ²	1,95 [1,5 ; 2,4] Дж/см ²
Курсовая доза облучения	53,5[26,8;80,2]Дж/см ²	17,1 [2,2; 32] Дж/см ²

В результате комбинированной фототерапии клиническое излечение (репигментация более 96%) наблюдалось у 21 (70%) (фото 7, 8), значительное улучшение (репигментация 51-95%) у 5 (16,7%) (фото 9, 10, 11, 12), улучшение – у 4 (13,3%).

**Фото 7,8**



Фото 9,10



Фото 11, 12

Отмечалась различная степень репигментации очагов поражения в зависимости от локализации. Положительные с высокой степенью эффективности результаты лечения наблюдались у пациентов с вульгарной и фокальной формами витилиго, при локализации очага на лице, шее, в подмышечных впадинах и на туловище у пациентов с более смуглой кожей (фототип III по Владимирову). Более упорно репигментация протекала при локализации очагов на кистях, стопах, а также при сегментарной форме заболевания. Кроме того, лучше реагировали на лечение свежие очаги или возникшие не более, чем 2-3 года тому назад.

3.2.2. Эффективность терапии узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм

Узкополосная фототерапия 311 нм в виде монотерапии была проведена 30 пациентам второй группы (14 женщинам и 16 мужчинам) в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст 27 лет). Средняя длительность заболевания среди пациентов составила $12 \pm 5,0$ лет.

Прогрессирование заболевания диагностировано у 12 больных, в то время как стабильное течение процесса наблюдалось у 18. Площадь очагов

поражения варьировала от 3 до 62% площади всего кожного покрова. По реакции чувствительности кожи на ультрафиолетовое облучение со II фототипом (по Владимирову) было 23 больных и с III фототипом – 7.

При назначении начальной дозы облучения учитывали тип кожи, индивидуальную чувствительность к ультрафиолету и степень загара. Таким образом, начальная доза облучения в зависимости от типа кожи составляла у больных со II фототипом 0,05-0,1 Дж/см² и 0,1-0,2 Дж/см² – у больных с III типом, при воздействии ультрафиолета отмечалось появление загара при отсутствии эритемы. Процедуры проводили по методике четырехразового облучения в неделю, дополнительно назначали увлажняющие кремы после проведения процедур. При достаточной эффективности лечения одной из задач проведения терапии была минимизация побочных реакций и терапевтическая безопасность, которая достигалась разовым равномерным увеличением дозы 0,05-0,1-0,2 Дж/см².

В случае пропуска процедуры пациентом, доза облучения сохранялась без увелечения. При появлении фотодерматита курс терапии приостанавливали с целью его устранения и процедуры возобновлялись с разовой дозы, которая была снижена на 0,1 Дж/см² по сравнению с последней.

Всего на курс лечения больные получали от 48 до 80 процедур (в среднем 64). Максимальная доза облучения варьировала от 2,6 Дж/см² до 5,8 Дж/см² (среднее значение 4,4 Дж/см²); курсовая доза составляет 40 до 116,5 Дж/см² (в среднем 78,2 Дж/см²). Длительность фототерапии находилась в пределах от 12 до 20 недель (таблица 4).

Таблица 4

Параметры узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм

Количество процедур за время лечения	64 [48; 80]
Длительность лечения (недели)	16 [12; 20]
Максимальная доза облучения	4,4 [2,6; 5,8] Дж/см ²
Курсовая доза облучения	78,2 [40; 116,5] Дж/см ²

В результате лечения у больных, получавших только УФБ-терапию 311 нм (n=30), клиническое излечение было достигнуто у 9 (30%) больных, значительное улучшение – у 10 (33,3%), улучшение – у 11 (36,7%) больных. Ни в одном из наблюдений не отмечалось ухудшения кожного процесса.

Таблица 5

Результаты фототерапии у больных витилиго

Показатель	Клиническое излечение	Значительное улучшение	Улучшение
Комбинированная фототерапия (УФБ 311 нм + эксимерный лазер 308 нм) (n=30)	21 (70%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)
УФБ-терапия 311 нм (n=30)	9 (30%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)

Таким образом, при сравнении полученных результатов лечения выявлено, что эффективность проводимой фототерапии была значительно выше при комбинации узкополосной УФБ-терапии 311 нм и эксимерного лазера 308 нм (70% больных с клиническим излечением), чем при применении только одной узкополосной фототерапии (клиническое

излечение у 30% больных) (таблица 5).

Объективные данные показали преимущество комбинированной фототерапии, позволившей применить значительно меньшую суммарной дозу УФ-лучей, что, в свою очередь, имеет первостепенное значение для предотвращения отдаленных побочных эффектов.

3.2.3. Оценка переносимости фототерапии больными витилиго

Переносимость фототерапии УФБ-лучами 311 нм в комбинации с эксимерным лазером 308 нм и в виде монотерапии была хорошей у пациентов обеих групп. Побочные эффекты от действия ультрафиолетовых лучей сводились к проявлению фотодерматита в основном у пациентов, получавших эксимерный лазер. Как видно из таблицы 6, явления фотодерматита в первой и второй группах развились у 5 (16,7%) и 2 (6,7%) больных соответственно и проявлялись в виде эритемы очагов поражения. Ни у одного больного при появлении фотодерматита не отмечались пузыри. Лечение во время явлений фотодерматита приостанавливалось на несколько дней до полного его разрешения, назначались антигистаминные препараты и противовоспалительные мази. Редкое развитие фотодерматита можно объяснить индивидуальным подбором дозы УФБ для каждого больного с учетом его фототипа, медленным наращиванием разовой дозы облучения и соблюдением правил фототерапии, которые ограничивают пребывание больных во время лечения под прямыми солнечными лучами. У 3 (10%) пациентов в первой группе и у 4 (13,3%) во второй отмечалась незначительная сухость кожных покровов, носящая временный характер. В этом случае пациентам было рекомендовано после процедур дополнительное нанесение смягчающих и увлажняющих средств, разработанных специально для устранения подобных явлений после процедур фототерапии.

Таблица 6

Побочные эффекты от фототерапии, наблюдаемые в обеих группах

Побочное действие	Фототерапия 311 нм и эксимерный лазер 308 нм (группа 1)	Фототерапия 311 нм (группа 2)
Фотодерматит (эритема)	5 (16,7%)	2 (6,7%)
Сухость	3 (10%)	4 (13,3%)

В целом отмечалась хорошая клиническая переносимость и того, и другого метода фототерапии, а редко возникавшие побочные явления купировались либо самостоятельно, либо при присоединении минимальной корригирующей терапии.

3.2.4 Отдаленные результаты комбинированной фототерапии больных витилиго

Наблюдение за больными витилиго проводилось в течение 1 года. При определении сроков клинической ремиссии у больных, получавших комбинированную фототерапию, было установлено, что в течение 6 месяцев стойкая клиническая ремиссия наблюдалась у всех больных; до 1 года она сохранялась у 27 (90%) больных.

Рецидив заболевания после комбинированной фототерапии наступил у 3 (10%) больных спустя 9 и 12 месяцев. Наши наблюдения показали, что у 2 больных новые депигментированные очаги витилиго возникли в связи с нервно-эмоциональными нагрузками и у одного больного причины появления новых пятен установить не удалось.

В группе больных витилиго, получавших только фототерапию 311 нм, клиническая ремиссия в течение 6 месяцев сохранялась у 28 (93,3%) больных, в течение 9 месяцев – у 25 (83,3%), до 1 года – 24 (80%) больных.

Таким образом, комбинированная фототерапия УФБ-лучами 311 нм в сочетании с эксимерным лазером 308 нм является высокоэффективным методом лечения различных форм витилиго, с помощью которого достигается стойкая длительная ремиссия. Метод хорошо переносится больными с минимальными побочными явлениями в виде фототоксических реакций у единичных больных.

3.3. Динамика показателей мексаметрии у больных витилиго

При помощи прибора CUTOMETER MPA 580 SK electronic (Германия) с насадкой МЕХАМЕТЕР MX 18 до и после лечения определяли уровни меланина в очагах витилиго.

До начала лечения мексаметрия проводилась с целью оценки исходного уровня меланина и эритемы в очагах витилиго. Концентрация меланина в очагах витилиго колебалась от 0 до 160 единиц в зависимости от фототипа кожи, длительности заболевания, локализации высыпаний. Как показали результаты мексаметрии, значения меланина в очагах витилиго варьировали в зависимости от локализации высыпаний (таблица 7).

Таблица 7

Показатели меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до начала лечения

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	103 \pm 15 единиц	217 \pm 35 единиц
Грудь, живот, спина	97,5 \pm 23 единиц	209 \pm 28 единиц
Подмышечные области, верхние и нижние конечности	117 \pm 19 единиц	183 \pm 47 единиц
Запястья, кисти, стопы	41 \pm 21 единиц	137 \pm 32 единиц

Уровень меланина в очагах витилиго на коже лица, шеи, груди, спины, подмышечных областей, живота, бедер варьировал от 57 до 136 единиц, т.е. составлял 45 - 70% от уровня меланина здоровой кожи в этих же областях. На коже тыла стоп, кистей, коленных и локтевых суставов регистрировались низкие значения меланина - от 5 до 57 единиц, что соответствовало 3 - 42% от уровня меланина здоровой кожи этих же локализаций. В среднем уровень меланина в очагах витилиго и на видимо неизменной коже до начала лечения составил $81,32 \pm 28$ и $184,3 \pm 35$ единиц соответственно, уровень эритемы депигментированных очагов $264,2 \pm 26,5$ единиц, здоровой кожи $252,7 \pm 22,8$.

Кроме того, метод мексаметрии использовался для изучения динамики уровней меланина и эритемы в местах проведения фототестирования с целью выбора оптимального режима терапии. В ходе проведенного нами исследования установлена корреляция минимальной эритемной дозы (МЭД) от фототипа кожи пациента. Так, для пациентов со II фототипом кожи МЭД составила $101,5 \text{ мДж/см}^2$, с III - 203 мДж/см^2 .

В ходе лечения комбинированным методом фототерапии УФБ-лучами 311нм и 308 нм с использованием эксимерного лазера многократно проводились измерения уровней меланина и эритемы, как до процедуры облучения, так и после. Уровень эритемы в очагах витилиго на фоне терапии возрастал до $325,2 \pm 56,7$ условных единиц, что на 55% превышало значение эритемы нормальной кожи и депигментированных очагов до начала терапии. В свежих очагах репигментации уровень меланина составлял $166,34 \pm 49,23$, достигая уровня меланина в видимо неизменной коже. Напротив, возрастанию показателей меланина уровень эритемы в очагах витилиго снижался до $248,7 \pm 47,2$ условных единиц и в дальнейшем сохранялся примерно на одном уровне по сравнению с показателями меланина, которые продолжали возрастать. Общее значение меланина после курса терапии составило $224,51 \pm 42,08$, эритемы - $289,3 \pm 34,7$ (рисунок 3).



Рисунок 3. Динамика показателей мексаметрии до и после комбинированной терапии

После окончания курса терапии результаты мексаметрии оценивались через 1 и 3 месяца. В очагах витилиго после окончания комбинированной терапии уровень меланина сохранялся на прежнем уровне при регистрации через 1 и 3 месяца. В значениях эритемы наблюдалась следующая динамика: через 1 месяц - $278,12 \pm 29,6$, через 3 месяца - $273 \pm 32,5$.

Общий уровень репигментации очагов зависел и от локализации (таблица 8).

Динамика показателей меланина в зависимости от локализации очагов витилиго до и после лечения

Исследуемая область	Уровень меланина в очаге витилиго (до лечения)	Уровень меланина в очаге витилиго (после лечения)	Уровень меланина в неизменной коже
Лицо, шея	103±15 ед.	203±17 ед.	217±35 ед.
Грудь, живот, спина	97,5±23 ед.	194±11 ед.	209±28 ед.
Подмышечные области, верхние и нижние конечности	117±19 ед.	159±24 ед.	183±47 ед.
Запястья, кисти, стопы	41±21 ед.	84±19 ед.	137±32 ед.

При сравнении в динамике показателей меланина в очагах витилиго до начала терапии комбинированным методом и после ее завершения процент репигментации очагов на коже лица, шеи и туловища составил 86,3, для очагов на коже локтевых и коленных суставов - 73,4, для очагов на коже кистей, стоп, запястий - 64,7.

Таким образом, при неинвазивном обследовании больных с различной локализацией витилиго после применения комбинированной фототерапии УФБ-лучами 311 нм и эксимерным лазером 308 нм с использованием мексаметрии установлено повышение уровня меланина в 2-2,5 раза, что клинически выразалось в репигментации очагов поражения.

3.4. Исследование микроциркуляции кожи у больных витилиго

Больным витилиго до и после лечения было проведено исследование микроциркуляции в области депигментированных участков кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии до лечения (таблица 9) выявлено расстройство микроциркуляции в депигментированных очагах, которое характеризуется повышением показателя микроциркуляции (ПМ) ЛДФ сигнала перфузии крови, который контролируется активными и пассивными факторами.

Таблица 9

Результаты исследования показателей ЛДФ-граммы у больных витилиго до лечения

	ПМ	СКО	КВ
Очаги витилиго	13,4 +/- 0,40 перф.ед.*	1,44	9,5%*
Здоровые участки кожи	9,44 +/- 0,3 перф.ед	0,92	7,6%

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) различие показателей относительно исходных.

С целью исследования активных и пассивных механизмов регуляции кровотока до и после проводимого лечения был проведен анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм (таблица 10), в ходе которого было отмечено снижение эффективности микроциркуляции за счет увеличения активных вазомоций (факторы, непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции), к которым относятся эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета и тонуса сосудов. Эти факторы контроля модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через мышечный компонент.

Таблица 10

Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных витилиго до лечения

	ALF/СКО	АНФ/СКО	АСФ/СКО	ИЭМ
Очаги витилиго	107,34 +/- 1,12%*	72,1 +/- 0,42%	41,23 +/- 1,45%	1,29 +/- 0,02%*
Здоровые участки кожи	95,1 +/- 0,72%	68,32 +/- 0,85%	39,26 +/- 0,89%	1,07 +/- 0,02%

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) различие показателей относительно исходных

Таким образом, при исследовании амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных в очагах витилиго отмечалось достоверное повышение показателей ALF/СКО и ИЭМ, что свидетельствует о преобладании гипертонуса артериол за счет воздействия миогенного и нейрогенного факторов. Установлено, что у больных витилиго в области депигментированных очагов наблюдаются как активные (гипертонус артериол), так и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул).

В таблице 11 приведены результаты исследования показателей лазерной доплеровской флоуметрии у больных витилиго в результате лечения комбинированной фототерапией витилиго с использованием УФВ 311 нм и эксимерного лазера 308 нм.

Таблица 11

Результаты исследования показателей лазерной доплеровской флоуметрии у больных витилиго до и после лечения

	Очаги витилиго		Здоровые участки кожи
	До лечения	После лечения	
ПМ	13,4+/-0,40 перф.ед*	10,7+/-0,36 перф.ед.*	9,44+/-0,3 перф.ед
СКО	1,44	1,08	0,92
КВ	9,5%	5,4%	7,6%
ALF/СКО	107,34+/-1,12%*	98,5+/-0,85*	95,1 +/- 0,72%
АНФ/СКО	72,1+/- 0,42%	67,4+/-0,70 %	68,32+/-0,85%
АСФ/СКО	42,23+/- 1,45%	40,20+/- 1,25%	39,26+/-0,89%
ИЭМ	1,29+/- 0,02%*	1,17+/- 0,018%*	1,07+/- 0,02%

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) различие показателей относительно исходных

После проведенной терапии у всех больных наблюдалась коррекция показателей микроциркуляции за счет снижения показателей активных и пассивных компонентов. Как следует из таблицы, на фоне лечения установлено достоверное снижение ПМ с 13,4+/- 0,40 перф.ед. до 10,7+/-0,36 перф.ед ($p < 0,05$), отмечалась нормализация показателей ALF/СКО, АНФ/СКО, ИЭМ.

3.5. Результаты исследования цитокинового профиля у больных витилиго на фоне фототерапии

С целью оценки состояния цитокинового профиля в ходе исследования проводилось изучение уровня основных про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкин- 2, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа) в сыворотке крови пациентов с витилиго.

Из 60 больных обеих групп (группа I n=30 и группа II n=30) уровни цитокинов в сыворотке крови были измерены у 23 пациентов (11 пациентов с витилиго из первой группы и 12 пациентов из второй). Всего 14 женщин и 9 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет. Ни у одного из обследуемых нами пациентов не было сопутствующих аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, а также других воспалительных заболеваний кожи, таких как псориаз или атопический дерматит. Пациенты не получали какой-либо терапии в течение последних 2 месяцев. Из них у 16 пациентов была генерализованная форма витилиго (11 пациентов с вульгарной формой и 5 с акрофациальной), у 7 локализованная форма (у 5 сегментарная форма заболевания и у 2 – фокальная).

В контрольную группу были включены 15 здоровых доноров, статистически схожих по полу и возрасту с обследованными пациентами. Результаты иммунологических исследований сравнивали с иммунологическими показателями контрольной группы и со среднепопуляционными параметрами.

Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая натощак. Количественное определение данных цитокинов в сыворотке крови пациентов с витилиго проводили иммуноферментным анализом с использованием соответствующих моноклональных антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета из

наборов тест-систем «ИФА-БЕСТ». Результаты проведенных исследований до начала лечения представлены в таблице 12.

Таблица 12

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных витилиго (пг/мл)

	I группа (n=12)	II группа (n=11)	Контрольная группа (n=15)
ИЛ-2	36,4 ± 1,8 ^{**}	27,8 ± 2,1 [*]	15,4 ± 2,43
ИЛ-6	24,8 ± 0,8 ^{**}	21,4 ± 1,2 [*]	11,3 ± 1,7
ИЛ-8	53,8 ± 12,9 ^{**}	41,5 ± 17,3 [*]	28,6 ± 11,2
ИЛ-10	3,4 ± 1,5 ^{**}	3,9 ± 1,1 [*]	10,82 ± 3,1
ФНО-а	31,7 ± 4,1 ^{**}	18,3 ± 1,6 [*]	9,06 ± 1,4

* - p < 0,05 достоверно по сравнению с контролем

** - p < 0,05 достоверно по сравнению со II группой

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных витилиго в обеих группах оказалось достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови больных с небольшим сроком давности заболевания (группа I) было достоверно выше, чем у больных во второй и контрольной группах. Это свидетельствует о высокой степени пролиферативной активности клеток иммунной системы.

Уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с витилиго в I и II исследуемых группах достоверно превышал аналогичные показатели в группе здоровых доноров (24,8 ± 0,8 пг/мл и 21,4 ± 1,2 пг/мл, против 11,3 ± 1,7 пг/мл, p < 0,05), причем наиболее значимым этот показатель был у пациентов в прогрессирующей стадии витилиго. Считается, что ИЛ-6 может

вызывать экспрессию фактора межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на меланоциты, что запускает соединение лейкоцитов и меланоцитов и приводит к иммунологической цитотоксичности (Morelli J.G. et al., 1993). Также увеличение его уровня приводит к поликлональной активации В-клеток, что увеличивает выработку антител и вызывает повреждение меланоцитов при витилиго.

Вместе с увеличением содержания ИЛ-6, у пациентов с витилиго отмечалось достоверное увеличение ИЛ-8, усиливающего деструктивные воспалительные реакции в пораженной коже. У больных витилиго отмечалось статистически значимое увеличение данного показателя в группе I по сравнению с группой II и контрольной группой ($53,8 \pm 12,9$ пг/мл, против $41,5 \pm 17,3$ пг/мл и $28,6 \pm 11,2$, соответственно, $p < 0,05$). Возможно, увеличенное производство ИЛ-8 активными моноцитами пациентов с витилиго притягивает полиморфноядерные нейтрофилы и Т-лимфоциты, способствуя меланоцитарной цитотоксичности.

Мы обнаружили также значительное снижение противовоспалительного цитокина у больных витилиго. У обследованных нами пациентов среднее значение сывороточной концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови практически здоровых доноров составило $10,82 \pm 3,1$ пг/мл. В обеих группах лиц, страдающих витилиго, уровень ИЛ-10 был значительно ниже нормальных показателей и в среднем составил ($3,4 \pm 1,5$ и $3,9 \pm 1,1$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Статистически выраженной зависимости колебаний уровня ИЛ-10 от клинической формы и стадии дерматоза выявлено не было.

Уровень ФНО-альфа в сыворотке крови больных I группы достоверно превышал значения во II группе и у здоровых лиц. Нами была отмечена четкая корреляция этого показателя с формой распространенности и прогрессированием заболевания. Считается, что данный показатель может являться лабораторным маркером степени прогрессирования витилиго. Однако, следует отметить, что данные по уровню ФНО при витилиго весьма

противоречивы. В одних работах (Дворянковой Е.В. и соавт., 2006) так же отмечается увеличение уровня ФНО в сыворотке крови больных витилиго, другими же исследователями не было выявлено каких-либо изменений уровня этого показателя по сравнению со здоровыми донорами или было отмечено его снижение (Cai-Xia T. et al., 2003; Yu H. et al., 1997). В настоящее время фактор некроза опухолей-альфа рассматривается в качестве доминирующего регулятора активированного воспалительного каскада и паракринного ингибитора стволовых клеток, участвует в качестве патогенного компонента в аутоиммунных заболеваниях, и как было выявлено в экспериментальных исследованиях, подавляет пролиферацию меланоцитов и меланогенез. Также доказано влияние ФНО – альфа на патогенез многих аутоиммунных заболеваний ассоциированных с витилиго.

Таким образом, при соотношении про- и противовоспалительных цитокинов значительное преобладание имеет провоспалительный компонент, что свидетельствует об активном патологическом процессе при различных формах витилиго (рисунок 4).

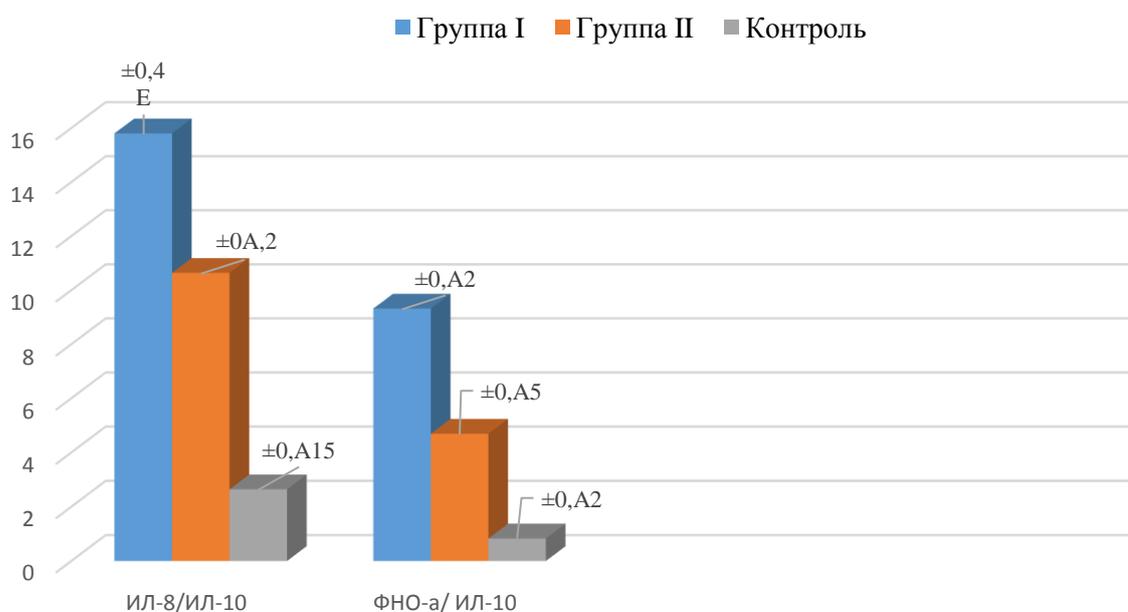


Рисунок 4. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (пг/мл)

В результате проведенного исследования, мы можем сделать вывод, что выраженный дисбаланс в системе цитокинов является маркером дефекта иммунной системы у больных витилиго и предрасположенности к аутоиммунизации.

3.5.1. Динамика показателей цитокинового профиля у больных витилиго на фоне лечения

Мы изучали уровень цитокинов в сыворотке крови больных различными формами витилиго через 1 месяц после проведенной фототерапии и сравнивали с исходными результатами.

Определяя сывороточные концентрации цитокинов, мы установили, что содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных витилиго в обеих группах достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Мы также обнаружили значительное снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных витилиго обеих групп.

Результаты проведенных иммунологических исследований, проведенных на фоне фототерапии, представлены в таблице 13, свидетельствуют о тенденции в сторону положительных изменений в значениях исследуемых показателей.

Таблица 13

Динамика показателей цитокинового профиля до и после проведенного лечения

	Группа I (n=11)		Группа II (n=12)		Контрольная группа (n=15)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ИЛ 2	36,4±1,8	26,1±2,1	27,8±2,1*	15,6±1,7	15,4±2,43
ИЛ 6	24,8±0,8	22,6 ±0,5	21,4±1,2	18,3±1,2	11,3±1,7
ИЛ 8	53,8±12,9	39,5±5,7	41,5±17,3	37,4±7,2	28,6±11,2
ИЛ 10	3,4±1,5*	10,1±0,2*	3,9±1,1*	9,5±0,3*	10,82±3,1
ФНО α	31,7±4,1*	12,8±2,1*	18,3±1,6*	10,7±0,6*	9,06±1,4

*- $p < 0,05$ по отношению к контролю

Проведенный сравнительный анализ результатов исследования цитокинового статуса показал, что на фоне различных методов фототерапии у больных различными формами витилиго происходило достоверно значимое снижение по сравнению с исходными уровнем содержания в сыворотке крови ФНО- альфа и положительная, хотя и статистически не достоверная, тенденция к снижению содержания ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови.

Так, уровень провоспалительного цитокина– ФНО-альфа в группах пациентов, страдающих витилиго, значительно превышал показатели группы здоровых лиц и составил у получавших комбинированный метод фототерапии 31,7±4,1 пг/мл до и 18,3±2,1 пг/мл ($p < 0.05$) после лечения. Таким образом, в результате проведенного лечения в каждой из групп было установлено статистически достоверное снижение уровня ФНО-альфа до сопоставимых с показателями здоровых доноров цифр ($p < 0.05$). Средние значения результатов измерения данного цитокина в сыворотке крови пациентов в исследуемых группах, получавших комбинированную

фототерапию 311нм и 308 нм с использованием эксимерного лазера ($12,8 \pm 2,1$ пг/мл; $p > 0,05$) и УФБ-терапию 311 нм ($10,7 \pm 0,6$ пг/мл; $p > 0,05$) представлены на рисунке 5.



Абсолютные значения концентрации IL-10 в сыворотке крови пациентов с витилиго в обеих группах до лечения составили соответственно $3,4 \pm 1,5$ пг/мл и $3,9 \pm 1,1$ пг/мл. Средний показатель измерения IL-10 в группе здоровых доноров $10,82 \pm 3,1$ пг/мл. В группе исследования комбинированной фототерапии среднее значение концентрации IL-10 после проведенного лечения составило $10,1 \pm 0,2$ пг/мл, что достоверно отличалось от начальных значений ($p < 0,05$). После проведенной фототерапии у пациентов в группе, получавшей УФБ-терапию 311 нм уровень IL-10 повысился до $9,5 \pm 0,3$ пг/мл, что также статистически достоверно отличалось от концентрации данного цитокина до начала терапии ($p < 0,05$). Отметим, что статистически достоверного различия в результатах, полученных после проведения обоих методов фототерапии, нами выявлено не было ($p > 0,05$), что позволяет нам констатировать равнозначное влияние данных методов лечения на уровень

IL-10 в сыворотке крови участников исследования. В результате исследования содержание ИЛ-10 в обеих группах стало достоверно выше по сравнению с исходными значениями, однако по-прежнему оставалось ниже контрольных.

До начала лечения при соотношении про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО-альфа/ИЛ-10) значительно преобладал провоспалительный компонент, что свидетельствовало об активном патологическом процессе при различных формах витилиго. После проведенной терапии также отмечается положительная динамика в соотношении данных цитокинов (таблица 14).

Таблица 14

Динамика в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов до и после проведенной фототерапии (пг/мл)

	Группа I (n=11)		Группа II (n=12)		Контрольная группа (n=15)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ИЛ-8/ ИЛ-10	15,8±0,4	4,1±0,2	10,64±0,2	3,7±0,12	2,64±0,15
ФНО-а/ ИЛ-10	9,32±0,2	2,3 ±0,5	4,69±0,5	1,85±0,2	0,83±0,2

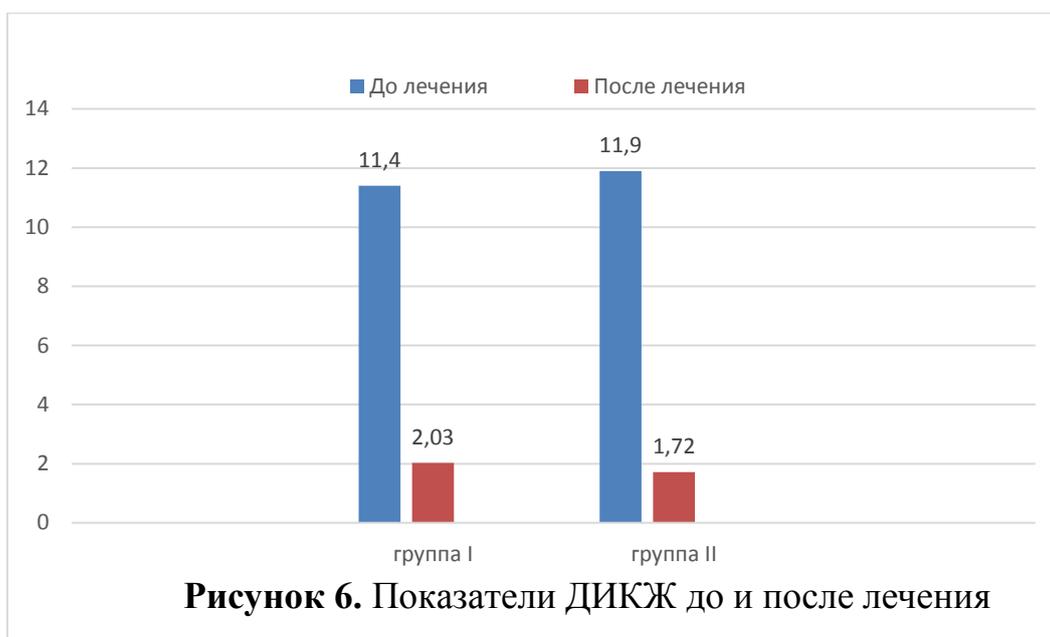
Средние значения концентраций ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО-а/ИЛ-10 в результате проведенного лечения комбинированным методом фототерапии составили 4,1±0,2 пг/мл и 2,3±0,5 пг/мл соответственно, и статистически достоверно были выше концентраций изучаемых соотношений про- и противовоспалительных цитокинов зафиксированных после терапии УФБ-лучами 311нм (3,7±0,12пг/мл и 1,85±0,12пг/мл (p<0,05)). Отличие же этих показателей от данных в группе доноров было недостоверным в случае терапии 311нм (p>0,05), и статистически незначительно отличалось от значений в группе получавшей лечение с использованием эксимерного

лазера ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что динамика изученных иммунологических показателей, коррелировала с клинической динамикой кожного процесса, и наиболее выражено прослеживалась у пациентов с небольшой давностью (до 5 лет) развития витилиго. Таким образом, на фоне проводимой фототерапии у пациентов с прогрессирующим витилиго приводит к стабилизации заболевания в большинстве случаев и способствует нормализации цитокинового статуса.

3.6. Динамика ДИКЖ у больных витилиго в процессе фототерапии

При изучении дерматологического индекса качества жизни у пациентов до и после лечения было получено, что у исследуемых пациентов в первой ($n=30$) и второй группах ($n=30$) до лечения среднее значение ДИКЖ составляло $11,4 \pm 2,07$ и $11,9 \pm 2,03$ баллов соответственно, что по оценочной шкале соответствует сильному влиянию заболевания на жизнь пациента. После проведенных методов фототерапии в первой группе среднее значение индекса снизилось до $2,03 \pm 0,15$ баллов, а во второй до $1,72 \pm 0,27$, что свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациента. При сравнении показателей до и после лечения выявлялись статистически достоверные различия между ними ($11,4 \pm 2,07$ против $2,03 \pm 0,15$ и $11,9 \pm 2,03$ против $1,72 \pm 0,27$, $p < 0,05$) (рисунок 6).



При сравнении индекса до и после лечения в обеих группах выявлялось также статистически достоверное различие между этими показателями ($p < 0,05$). В результате лечения УФБ-лучами 311 нм индекс снизился в 9 раз или на 88,5%, при лечении комбинированным методом с использованием эксимерного лазера значение ДИКЖ снизилось в 10 раз или на 91,5%. Таким образом, в результате терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение индекса, т.е. пациенты чувствовали себя более комфортно и уверено.

Несмотря на то, что среднее значение ДИКЖ в обеих группах статистически не отличалось между мужчинами и женщинами, следует отметить, что у женщин среднее значение индекса было выше, чем у мужчин. Это связано с тем, что женщины больше подвержены переживаниям по поводу заболевания. При ответе на вопросы анкеты большее количество пациентов соглашалось с утверждениями о том, что клинические проявления витилиго, особенно на открытых участках тела, вызывают у них чувство смущения и неловкости, особенно при общении с противоположным полом, на это указывали как мужчины, так и женщины. Из-за наличия высыпаний на открытых участках кожного покрова как мужчины, так и женщины уделяли больше внимание выбору одежды, и больше времени отводили на лечение.

Таким образом, полученные результаты лечения в виде клинического

излечения и значительного улучшения подтверждались положительной динамикой показателей уровней дерматологического индекса качества жизни до и после окончания фототерапии у всех больных. Такая динамика показателей находилась в полном соответствии с динамикой регрессирования клинических проявлений у больных.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема изучения причин и механизмов развития витилиго вызывает интерес во всем мире. Это генетически детерминированный мультифакторный хронический дерматоз, обусловленный деструкцией меланоцитов в очагах поражения и вследствие этого уменьшением содержания в коже меланина. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения число больных витилиго в мире составляет в среднем около 40 миллионов человек (Nordlund J.J., 2011). Заболевание не представляет угрозы для жизни, но вызывает различного характера и степени выраженности психоэмоциональные нарушения, приводящие к снижению качества жизни и социальной дезадаптации.

Однозначного понятия о возможных причинах и условиях возникновения витилиго до настоящего времени нет, однако, изучение патогенеза витилиго определило несколько важнейших теорий, на которые направлены основные лечебные мероприятия. Важная роль аутоиммунной (иммунной) теории при витилиго признается большинством исследователей, но полученные ими результаты зачастую носят противоречивый характер. Теория биохимических нарушений или оксидативного стресса является на сегодняшний день с одной стороны наиболее популярной, а с другой наименее изученной гипотезой. Современные достижения науки привели к появлению новых, пока достоверно не подтвержденных гипотез патогенеза витилиго, среди которых, вирусная, генетическая гипотезы и др. На сегодняшний день достоверность результатов молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск ключевых генов, определяющих предрасположенность, вероятность возникновения витилиго и его прогрессирование, находится на пограничном уровне.

Следствием отсутствия четких представлений об этиологии и патогенезе витилиго является и активный поиск в настоящее время адекватных и эффективных методов терапии данного дерматоза. Особое

место отводится различным методам фототерапии. До недавнего времени наиболее распространенным методом лечения витилиго считалась ПУВА-терапия, основанная на сочетанном применении фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового излучения в диапазоне 320-400 нм. Однако, данный метод имеет ряд ограничений и противопоказаний, кроме того нередко приводит к контрастированию репигментированной и видимо здоровой кожи. Наряду с описанием достоинств ПУВА, стали появляться работы и о побочных явлениях, возникающих в результате применения данного метода лечения. Это привело к необходимости разработки более совершенных методов фототерапии. Научные работы последних лет показали, что узкополосная фототерапия УФБ-лучами спектра 311 нм обладает более высокой терапевтической эффективностью. Но, несмотря на высокую эффективность УФБ-терапии узкого спектра (311 нм) при различных дерматозах, в том числе и витилиго, механизм действия метода до конца не изучен. Благодаря развитию технологий в последние годы появился принципиально новый вид светотерапии, в основе которого лежит использование излучения эксимерного ХеСl лазера с длиной волны 308 нм, который обеспечивает возможность воздействовать на патологически измененную кожу, исключая потенциально вредное облучение здоровой кожи. В нашей стране имеются единичные работы по лечению витилиго этим методом, поэтому имеется необходимость дальнейшего изучения механизма действия и его безопасности, так как данные проведенных исследований носят неоднозначный характер.

Таким образом, принимая во внимание значительную распространенность заболевания, хроническое течение, несовершенство имеющихся методов лечения, до конца неясные этиология и патогенез, проблема витилиго остается одной из актуальных в дерматологии. Поиск новых методов лечения витилиго, обеспечивающих эффективное и безопасное воздействие на течение патологического процесса также представляется целесообразным.

На основании вышеизложенного целью нашего исследования явилась разработка метода комбинированной фототерапии витилиго с использованием УФБ 311 нм и эксимерного лазера 308 нм с учетом морфофункционального состояния кожи и цитокинового статуса.

В соответствии с целью одной из задач стала оценка клинической эффективности переносимости комбинированной фототерапии с применением узкополосного спектра 311 нм и эксимерного лазера у больных витилиго.

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова(Сеченовский Университет) находилось 60 пациентов с различными формами витилиго в возрасте старше 18 лет. Среди них было 36 женщин и 24 мужчин. Средний возраст пациентов составил 29 ± 10 лет. В группе больных витилиго, вошедших в исследование, преобладали женщины, причем наибольшее количество приходилось на молодой трудоспособный возраст до 40 лет – 25 (41,7%). Это свидетельствует о том, что женщины претерпевают больший психоэмоциональный дискомфорт, связанный с наличием заболевания, чем мужчины, что соответствует общеизвестным данным о преобладании женщин в популяции данного дерматоза (Кошевенко Ю.Н.,2001). Отмечено, что заболевание дебютировало наиболее часто в возрасте до 27 лет – у 47 пациентов (78,3%), а средний возраст начала заболевания, составил 20 ± 12 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $9,4 \pm 5$ лет.

Из клинических форм заболевания (по локализационной классификации витилиго D.Mosheretal., 1979) у 29 (48,4%) пациентов отмечалась вульгарная форма витилиго. Акрофациальная форма (с поражением кистей, стоп, лица в периорбитальной и периоральной областях) наблюдалась у 11 (18,3%); фокальная (одно или несколько пятен, в одной области) – у 9 (15%); сегментарная форма витилиго - у 8 (13,3%) пациентов. Сочетание витилиго и невуса Сеттона (депигментация вокруг родимого

пятна) выявлено у 2 (3,3%) больных и у одного пациента (1,7%) с вульгарной формой нами было диагностировано универсальное витилиго с площадью депигментации около 80%.

По течению патологического процесса на момент исследования у 23 (38,3%) пациентов отмечалось прогрессирование процесса, у 34 (56,7%) пациентов процесс носил стабильный характер, нестабильный тип витилиго отмечался у 3 (5%) пациентов.

При выяснении вероятных причин возникновения витилиго были выделены следующие: перенесенный психоэмоциональный стресс (38,4%), длительное пребывание в местах с повышенной инсоляцией (13,3%), наследственный характер заболевания (15%), наличие сопутствующих заболеваний (8,3%), у 3,3% витилиго возникло после оперативных вмешательств, у 5% депигментированные очаги появились после родов, в период лактации. Не связывали ни с какими-либо причинами развитие витилиго 16,7% больных.

После проведенного обследования сопутствующие соматические заболевания были выявлены у 37 больных (61,7%), при этом у одного и того же больного могло быть выявлено несколько нозологий. Было обнаружено, что наиболее часто встречается патология гепатобилиарной системы (хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей) – у 12 больных (20%). Гастрит или язвенная болезнь обнаружены у 8 (13,3%) больных. Патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит) и сахарный диабет 2 типа были выявлены или подтверждены у 9 больных (15%).

Для оценки влияния витилиго на качество жизни пациента нами проводилось анкетирование с определением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), разработанного в Великобритании в 1994 году А.У. Finlay и G.K. Khani руссифицированным профессором Н.Г. Кочергиным в 2001 году. До начала лечения среднее значение ДИКЖ составляло около 12 баллов, что соответствует сильному влиянию заболевания на жизнь

пациента. Следует также отметить, что у женщин среднее значение индекса было выше, чем у мужчин. При ответе на вопросы анкеты большинство пациентов соглашалось с утверждениями, что наличие депигментированных пятен, особенно на открытых участках тела, вызывают у них чувство смущения и неловкости, в том числе и при общении с противоположным полом (на это указывали как мужчины, так и женщины).

Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ой группе (n=30) пациентам проводилась комбинированная фототерапия УФВ 311 нм с использованием эксимерного лазера 308 нм; во 2-ой группе (n=30) пациенты получали только курс узкополосной фототерапии 311 нм по методике четырехразового облучения в неделю. До начала терапии эксимерным лазером для каждого больного определялась минимальная эритемная доза (МЭД). При назначении начальной дозы облучения в обеих группах учитывали фототип кожи, индивидуальную чувствительность к ультрафиолету. В исследование вошли только больные со II и III фототипом кожи (по Владимирову). Начальная доза облучения в зависимости от типа кожи составляла у больных со II типом 0,05-0,1 Дж/см² и 0,1-0,2 Дж/см² – у больных с III фототипом. Разовое увеличение дозы было равномерным и составляло 0,05-0,1-0,2 Дж/см², что при достаточной эффективности сводило к минимуму возможные побочные реакции.

Больным витилиго в первой группе (n=30) процедуры УФВ-терапии 311 нм проводили по методике четырехразового облучения в неделю, дополнительно 2 раза в неделю в этот же день после фототерапии 311нм проводилось облучение эксимерным лазером с длиной волны 308 нм. Начальная доза облучения при применении эксимерного лазера варьировала в зависимости от расположения очагов и распространенности процесса и составляла от 0,05 до 0,15 Дж/см². При расположении депигментированных очагов на лице начальная доза составляла 0,03 - 0,05 Дж/см², на туловище, верхних и нижних конечностях - 0,07 - 0,15 Дж/см², на дистальных отделах конечностей и в области крупных суставов (кисти, стопы, локти, колени) -

0,15-0,2 Дж/см². Увеличение разовой дозы зависело от динамики кожного процесса и переносимости лечения и повышалась на 0,025-0,1 Дж/см² до появления незначительной или умеренно выраженной эритемы, после чего дозу оставляли постоянной. Количество процедур эксимерного лазера на курс составило от 16 до 48 (в среднем 32). Максимальная доза варьировала от 1,5 Дж/см² до 2,4 Дж/см² (среднее 1,95 Дж/см²), курсовая доза - от 2,2 до 32 Дж/см² (17,1 Дж/см² в среднем), длительность фототерапии – от 8 до 24 недель. Количество процедур УФБ-терапии 311 нм варьировало от 32 до 82 (в среднем 57), при этом максимальная доза облучения находилась в пределах от 1,3 Дж/см² до 3,7 Дж/см² (среднее значение 2,5 Дж/см²) и курсовая доза составляла от 26,8 до 80,2 Дж/см² (в среднем 53,5 Дж/см²) с длительностью фототерапии от 12 до 20 недель.

Всего на курс лечения больные второй группы (n=30) получали от 48 до 80 процедур (в среднем 64). Максимальная доза облучения варьировала от 3,4 Дж/см² до 5,4 Дж/см² (среднее значение 4,4 Дж/см²); курсовая доза составляла от 40 до 116,5 Дж/см² (в среднем 78,2 Дж/см²). Длительность фототерапии находилась в пределах от 12 до 20 недель.

В результате проведенного лечения у всех больных в обеих группах наблюдался положительный клинический эффект. Сравнивая результаты двух методов фототерапии, можно отметить, что в первой группе (n=30), получавшей комбинированный метод узкополосной фототерапии 311 нм и эксимерного лазера 308нм, клиническое излечение было достигнуто у 21 (70%), значительное улучшение - у 5 (16,7%) и улучшение – у 4 (13,3%) больных. Во второй группе из 30 больных, получавших только узкополосную фототерапию 311 нм, клиническое излечение (репигментация более 96%) наблюдалось у 9 (30%) больного, значительное улучшение (репигментация 51-95%) у 10 (33.3%) и улучшение – у 11 больных (36.7%). Ни в одном из всех наблюдений не отмечалось ухудшения со стороны кожного процесса.

Таким образом, эффективность комбинированной фототерапии в виде узкополосной фототерапии 311 нм и эксимерного лазера 308нм была выше в

2,3 раза, чем монотерапия узкополосной фототерапией УФБ-лучами 311нм. Однако следует отметить, что эффективность комбинированной терапии очагов поражения на различных участках тела была неодинаковой. Наилучшие результаты лечения наблюдались у пациентов с вульгарной и фокальной формами витилиго, при локализации очагов на лице, шее, в подмышечных впадинах и на туловище. Более упорно поддавались лечению очаги на кистях, стопах, а также при сегментарной форме заболевания. Кроме того, лучше реагировали на лечение свежие очаги, возникшие не более чем 2-3 года тому назад. Полученные нами данные о зависимости эффективности лечения от локализации витилигинозных очагов согласуются с зарубежными работами (Hadi S.M. et al., 2004; Greve B. et al., 2006; Al-Otaibi S.R. et al., 2009), свидетельствующими о более высокой эффективности лечения так называемых «фоточувствительных зон» - лицо, шея, туловище, по сравнению с дистальными участками верхних и нижних конечностей.

Отмечалась хорошая клиническая переносимость обоих методов фототерапии. Побочные эффекты сводились к минимальным проявлениям фотодерматита, сухости кожных покровов и зуда у единичных больных, что можно объяснить индивидуальным подбором дозы УФБ с учетом фототипа больных и их индивидуальной чувствительности к ультрафиолетовым лучам. Возникшие побочные реакции в редких случаях приводили к временной остановке лечения, купировались либо самостоятельно, либо на фоне минимальной корригирующей терапии.

Одной из задач в нашей работе было оценить влияние витилиго на качество жизни пациентов при помощи опросника дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

До лечения среднее значение ДИКЖ составляло $11,4 \pm 2,07$ и $11,9 \pm 2,03$ баллов в обеих группах, что по оценочной шкале соответствует сильному негативному влиянию заболевания на жизнь пациента. В результате проведенного лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика показателей уровня дерматологического индекса качества жизни.

При сравнении показателей до и после лечения выявлялись статистически достоверные различия между ними ($11,4 \pm 2,07$ против $2,03 \pm 0,15$ и $11,9 \pm 2,03$ против $1,8 \pm 0,27$ $p < 0,05$). При лечении комбинированным методом с использованием эксимерного лазера значение ДИКЖ снизилось в 10 раз или на 91,5%. Такая динамика показателей находилась в полном соответствии с динамикой регрессирования клинических проявлений у больных. Объективные данные и опрос больных показали преимущество комбинированной фототерапии, позволившей существенно сократить суммарную дозу облучения, что имеет значение для отдаленных побочных явлений.

Для лабораторной оценки влияния проводимой ультрафиолетовой терапии на течение процесса исследовалась динамика основных про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа) в сыворотке крови у 23 пациентов, без какой-либо сопутствующей патологии. Из них у 16 пациентов была генерализованная форма витилиго (11 с вульгарной формой и 5 с акрофациальной), у 7 локализованная форма (у 5 сегментарная форма заболевания и у 2 – фокальная). Результаты иммунологических исследований сравнивали с иммунологическими показателями контрольной группы из 15 здоровых доноров, статистически схожих по полу и возрасту с обследованными пациентами и со среднепопуляционными параметрами.

При анализе результатов лабораторных исследований констатировали, что средние значения концентраций исследуемых показателей цитокинового профиля в периферической крови пациентов, страдающих витилиго, в обеих группах, были статистически достоверно выше ($p < 0,05$) чем, у здоровых лиц.

Так, уровень ИЛ-2 в сыворотке крови больных с небольшим сроком давности заболевания был достоверно выше, чем контрольной группы, что свидетельствует о высокой степени пролиферативной активности клеток иммунной системы. Уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с прогрессирующей стадией заболевания также достоверно превышал

аналогичные показатели в группе здоровых людей. Считается, что ИЛ-6 может вызывать экспрессию фактора межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на меланоциты, что запускает соединение лейкоцитов и меланоцитов и приводит к иммунологической цитотоксичности (Morelli J.G. et al., 1993). Вместе с увеличением содержания ИЛ-6 у пациентов с витилиго отмечается достоверное увеличение ИЛ-8, усиливающего деструктивные воспалительные реакции в пораженной коже.

Мы обнаружили также значительное снижение противовоспалительного цитокина у больных витилиго, однако, статистически выраженной зависимости колебаний уровня ИЛ-10 от клинической формы и стадии дерматоза нами выявлено не было.

В ходе исследования была отмечена четкая корреляция ФНО-альфа с формой распространенности и прогрессированием заболевания. Считается, что данный показатель может являться лабораторным маркером степени прогрессирования витилиго. Однако, данные по уровню ФНО при витилиго весьма противоречивы. В одних исследованиях (Дворянковой Е.В. и соавт., 2006) также отмечается увеличение уровня ФНО в сыворотке крови больных витилиго, в других же работах не было выявлено каких-либо изменений уровня этого показателя по сравнению со здоровыми донорами или было отмечено его снижение (Cai-Xia T. et al., 2003; Yu H. et al., 1997).

На фоне проводимых методов фототерапии у больных различными формами витилиго происходило достоверно значимое снижение по сравнению с исходным уровнем содержания в сыворотке крови ФНО-альфа и положительная, хотя и статистически недостоверная, тенденция к снижению содержания ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови. Уровень провоспалительного цитокина – ФНО-альфа у пациентов с витилиго в обеих группах значительно превышал показатели здоровых лиц и составил у получавших комбинированный метод фототерапии $31,7 \pm 4,1$ пг/мл до и $12,8 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0.05$) после лечения. Таким образом, в результате

проведенного лечения в каждой из групп было установлено статистически достоверное снижение уровня ФНО-альфа до сопоставимых с показателями здоровых доноров цифр ($p < 0.05$). После проведенных методов фототерапии у пациентов обеих групп уровень ИЛ-10 значительно повысился и составил $10,1 \pm 0,2$ пг/мл и $9,5 \pm 0,3$ пг/мл соответственно, что достоверно отличалось от начальных значений ($p < 0,05$), однако, по-прежнему оставалось ниже контрольных. Отметим, что статистически достоверного различия в результатах, полученных после проведения обоих методов фототерапии, нами выявлено не было ($p > 0,05$), что позволяет говорить о равнозначном влиянии данных методов лечения на уровень ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов-участников исследования.

До начала лечения при соотношении про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО-альфа/ИЛ-10) значительно преобладал провоспалительный компонент, что свидетельствовало об активном патологическом процессе при различных формах витилиго. После проведенной терапии также отмечалась положительная динамика в соотношении данных цитокинов.

Таким образом, можно сделать вывод, что динамика изученных иммунологических показателей, коррелировала с клинической динамикой кожного процесса, и наиболее выражено прослеживалась у пациентов с небольшой давностью (до 5 лет) развития витилиго. Кроме того, фототерапия у пациентов с прогрессирующим витилиго приводила к стабилизации заболевания в большинстве случаев и способствовала нормализации цитокинового статуса.

Для неинвазивной оценки уровня меланина в депигментированных очагах до и после фототерапии был использован метод мексаметрии. Значения меланина в очагах витилиго варьировали в зависимости от локализации высыпаний. Так, уровень меланина в очагах витилиго на коже лица, шеи, груди, спины, подмышечных областей, живота, бедер составлял 45 - 70% от уровня меланина здоровой кожи в этих же областях. На коже

тыла стоп, кистей, коленных и локтевых суставов регистрировались низкие значения меланина, соответствовавшие 3 - 42% от уровня меланина здоровой кожи этих же локализаций. В ходе лечения комбинированным методом фототерапии УФБ-лучами 311нм и 308 нм с использованием эксимерного лазера многократно проводились измерения уровня меланина, как до процедуры облучения, так и после. В свежих очагах репигментации уровень меланина достигал уровня в видимо неизменной коже. В очагах витилиго после окончания комбинированной терапии уровень меланина сохранялся на прежнем уровне при регистрации через 1 и 3 месяца.

Для оценки состояния кожной микроциркуляции в исследовании был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии и выявлены расстройства микроциркуляции в очагах витилиго, характеризующиеся повышением уровня перфузии крови. По результатам проведенного амплитудно-частотного анализа лазерной доплеровской флоуметрии было зафиксировано снижение индекса эффективности микроциркуляции за счет уменьшения доли активных вазомоций микрососудистого русла на фоне сохранения активности пассивных компонентов, что подтверждает расстройства регуляторных процессов в системе микроциркуляции в очагах поражения. Проводимая в нашем исследовании комбинированная фототерапия витилиго с использованием УФВ 311 нм и эксимерного лазера 308 нм привела к нормализации микроциркуляции кожи, а именно, к снижению ПМ с $13,04 \pm 0,40$ до $10,7 \pm 0,36$ перф.ед, снижению ALF/СКОс $107,34 \pm 1,12\%$ до $98,5 \pm 0,85\%$, снижению АНФ/СКОс $72,1 \pm 0,42\%$ до $67,4 \pm 0,70\%$.

Таким образом, разработанный метод комбинированной фототерапии с применением УФБ- 311 нм и эксимерного лазера 308 нм для лечения витилиго и изучение влияния его на иммунный статус больных и морфофункциональное состояние кожи показал высокую эффективность, безопасность и патогенетическое обоснование метода.

Выводы

1. Комбинированная фототерапия (узкополосная фототерапия УФБ-лучами 311 нм в сочетании с эксимерным лазером 308 нм) является высокоэффективным и безопасным методом лечения больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго, который позволил получить клиническую ремиссию у 70% больных. Отдаленные результаты комбинированной фототерапии показали, что репигментация очагов была стойкой и сохранялась в течение 1 года наблюдения после окончания терапии.

2. Уровень меланина в очагах витилиго при мексаметрии на коже лица, шеи, груди, спины, подмышечных областей, живота, бедер составлял 45 - 70% от уровня меланина здоровой кожи в этих же областях; на коже тыла стоп, кистей, коленных и локтевых суставов регистрировались низкие значения меланина, соответствовавшие 3 - 42% от уровня меланина здоровой кожи этих же локализаций. Комбинированная фототерапия способствовала повышению уровня меланина в 2-2,5 раза, что клинически выражалось в репигментации очагов поражения.

3. В области депигментированных участков кожи у больных витилиго методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены расстройства регуляторных процессов в системе микроциркуляции в очагах поражения как активные (гипертонус артериол), так и пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул). Комбинированная фототерапия приводит к нормализации микроциркуляции кожи за счет снижения ПМ с $13,04 \pm 0,40$ до $10,7 \pm 0,36$ перф.ед, снижения ALF/СКО с $107,34 \pm 1,12\%$ до $98,5 \pm 0,85\%$ и снижения АНФ/СКО с $72,1 \pm 0,42\%$ до $67,4 \pm 0,70\%$.

4. Результаты исследования цитокинового профиля больных витилиго показали, что при соотношении про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО-альфа/ИЛ-10)

наблюдается значительное преобладание провоспалительного компонента, что свидетельствует об активном патологическом процессе при различных формах витилиго. Комбинированный метод фототерапии больных витилиго имеет системное иммуномодулирующее действие, проявляющееся в нормализации и тенденции к нормализации уровней цитокинов ИЛ 2, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО- α .

5. По результатам анкеты-опросника у больных витилиго среднее значение ДИКЖ составляло $11,9 \pm 2,03$ баллов, что по оценочной шкале соответствует негативному влиянию заболевания на жизнь пациента. Комбинированная фототерапии приводит к статистически достоверному снижению уровня ДИКЖ ($11,9 \pm 2,03$ против $1,8 \pm 0,27$ $p < 0,05$), что отражает улучшение качество жизни больных витилиго и находится в полном соответствии с динамикой регрессирования клинических проявлений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная фототерапия УФБ-лучами узкого спектра излучения в диапазоне 311 нм в комбинации с эксимерным лазером с длиной волны 308 нм показана больным вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго.
2. Перед началом лечения с целью исключения сопутствующей патологии и противопоказаний необходимо проводить обследование больных, включающее общий клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, почек, органов малого таза, ЭКГ), при необходимости консультацию терапевта, эндокринолога, гинеколога (уролога) и других специалистов.
3. Противопоказаниями для проведения комбинированной фототерапии являются злокачественные новообразования, эпилепсия, диспластические невусы и множественные врожденные пигментные невусы, катаракта или отсутствие хрусталика, наличие заболеваний, связанных с повышенной чувствительностью к действию света, беременность и период лактации, заболевания печени и почек, сопровождающиеся выраженной функциональной недостаточностью, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, заболевания щитовидной железы, гемобластозы.
4. Узкополосная УФБ-терапия 311 нм проводится по методике четырехразового облучения в неделю, дополнительно 2 раза в неделю в этот же день после фототерапии 311 нм проводится облучение эксимерной лазерной системой с длиной волны 308 нм.
5. При узкополосной фототерапии 311 нм облучение начинают без определения МЭД. Начальная доза облучения в зависимости от типа кожи составляет у больных с II фототипом 0,05-0,1 Дж/см² и 0,1-0,2 Дж/см² – у больных с III типом с последующим увеличением дозы,

при отсутствии эритемы, на 0,05-0,1-0,2 Дж/см² в зависимости от фототипа. При назначении начальной дозы учитываются фототип кожи, индивидуальная чувствительность к ультрафиолету и степень загара.

6. Лечение эксимерным лазером начинают после определения минимальной фотоэритемной дозы (МЭД) на коже вне очагов поражения. Облучают 6 областей с помощью насадки 3х3 см², после чего через 48 часов оценивают результат. МЭД определяют по области, в которой первой обнаруживается различимая эритема от МЭД-теста.
7. При облучении эксимерным лазером начальная доза подбирается в зависимости от расположения очагов и распространенности процесса и составляет от 0,05 до 0,15 Дж/см². При расположении очагов на лице начинают с дозы 0,03 - 0,05 Дж/см², на туловище, верхних и нижних конечностях - 0,07 - 0,15 Дж/см², на дистальных отделах конечностей и в области крупных суставов (кисти, стопы, локти, колени) - 0,15-0,2 Дж/см².
8. При возникновении явлений фотодерматита лечение на время должно прекращаться до их разрешения, а затем возобновляться, но с разовой дозы, меньшей по сравнению с последней.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

CD - маркеры мембранных антигенов клеток костномозгового происхождения

ФНО-а (TNF-а) - фактор некрозаопухоли- альфа

ИЛ (IL) – интерлейкин

IFNg – интерферон гамма

TRP – тирозиназа-связывающий белок

IgG – иммуноглобулин класса G

АФК – активные формы кислорода

HLA – главный комплекс гистосовместимости

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

УФА – ультрафиолетовое излучение диапазона А (320-400нм)

УФБ 311 нм – узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона Б спектра 311 нм

ЭЛ – эксимерный лазер

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аламакин Д.С., Ткаченко С.Б., ИвановаЕ.В. Оценка возрастных изменений микроциркуляции кожи с использованием лазерной доплеровской флуометрии.//Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013, №1, стр.6-9.
2. БабешкоО.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012 - № 3 – с.37-41.
3. Базаев В.Т. Неврогенный фактор в этиопатогенезе витилиго.//Тез. Докладов Всесоюзного раб совещания и конф. Невропатологов Узбекистана.- Ташкент,- 1991- с. 28-33
4. Базаев В.Т. Эффективность применения альфа-адреноблокаторов и фотохимиотерапии с наружным применением псоберана в комплексном лечении больных витилиго: Автореф. дисс. канд. мед.наук.- М., 1990.
5. Ваисов А. Ш., Муратходжаева Ш. Н. Ближайшие результаты применения ПУВА-терапии при лечении больных витилиго. //Мед.журнал Узбекистана 1986. -№2. -С. 44-45.
6. Ваисов А.Ш. Роль гормонального дисбаланса в патогенезе и лечении витилиго: разработка комплексного метода фотохимиотерапии в условиях жаркого климата. Автореф. дис. д-ра мед.наук. М.; 1989: 36.
7. Ведрова И. Н., Кряжева С. С., Уджуху В. Ю., Короткий Н. Г. Вопросы патогенеза и лечения витилиго // Вестн. дерматол. и венерол., 1987. - № 3.-С. 33-35.
8. Владимиров В.В. Особенности проведения системной фотохимиотерапии больных витилиго//Клин дерматол и венерол., 2007, №3, с 61-64
9. Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., Вавилов А.М., КатунинаО.Р., ВыборноваО.В. Иммунофенотипическая характеристика клеточных инфильтратов в коже больных витилиго. // Вестн. дерматол. венерол., 2008. - №3. - С. 37-43

10. Волошин Р.Н. Клинико-фармакологические особенности сочетанного лечения витилиго с использованием методов ПУВА и рефлексотерапии: Автореф. . . дис. д-ра мед. наук.- Волгоград, 2006.-46с.

11. Волошин Р.Н., Мадорский В.В. Опыт сочетания ПУВА-терапии и рефлексотерапии в лечении витилиго. // Вестн. дермат. 1992. - №5. - с.26-28.

12. Даниелян Э.Е., Кцоян Л.А., Адилханян А.Ю. Иммунные и нейрогенные аспекты патогенеза витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 2007. - № 3. – С. 14-18.

13. Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б. Роль сопутствующей патологии и факторов риска в развитии и течении витилиго // Клиническая дерматология и венерология, 2006, №1, с 63-65

14. Де Фрейтас Л.И. ПУВА-терапия больных витилиго в сочетании с наружным применением отечественного препарата экстракта плаценты. // Вестн. дермат. 1991. - №10. - с.39-42.

15. Дороженок И.Ю., Львов А.Н. Психические расстройства, провоцируемые хроническими дерматозами: клинический спектр. // Вестник дерматол и венерол №3, 2009, с. 16-19

16. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса. // Вопр. мед. химии-2001-т.47-с.561-581

17. Комов В.П., Швецова В.И. Биохимия: учебник для вузов.-М.:ДОФА, 2004.- с. 147.

18. Коркина Л.И., Деева И.Н. Свободные радикалы: враги или друзья? // Косметика & медицина-2003-№2-с.54-62

19. Корсунская И. М. Современные принципы лечения витилиго // Клиническая дерматология и венерология, 2004, № 2, С. 11-13

20. Корсунская И.М. Витилиго. Генетические и метаболические особенности заболевания, стратегия лечения. // Диссертация . доктора медицинских наук. М. - 2004.

21. Кошевенко Ю. Н. Роль иммунологических, вегетативных и

психологических нарушений в патогенезе витилиго и методы их комплексной коррекции: Дисс. . д-ра. мед. наук.- М., 1995.-293с.

22. Кошевенко Ю. Н. Фототерапия витилиго: обоснование, особенности, клиническая эффективность. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001; 3: 58-66.

23. Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем : Руков. для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2005.

24. Кузьмина Т.С., Ткаченко С.Б., Потекаев Н.Н. Витилиго: патогенетическое обоснование использования лазера.// Экспериментальная и клиническая дерматокосметология-2005-№4-с.14-16

25. Ломоносов К.М. Иммунопатогенез и терапия витилиго иммунокорректором неовиром // Рос.журн. кожн. и венерич. болез. – 2010. - № 2. – С. 36-39.

26. Ломоносов К.М., Миронов А.Ю., Кузнецов О.В., Бабешко О.А. Роль вирусов в патогенезе витилиго // Рос.журн. кожн. и венерич. бол. – 2012. – № 1. – С. 40–42.

27. Мирахмедов У.М., Рашижанова М.Р., Рахматов А.Б. Применение фотохимиотерапии и Т-активина при лечении больных витилиго. // Тез.докл. IX Всесоюз. съезда дерм.-вен. Алма-Ата, 1991. - с.278.

28. Олисова О.Ю. Фототерапия с использованием эксимерного лазера (308 нм) в дерматологии / Олисова О.Ю., Лукашева Н.Н., Пинсон И.Я. // Экспер. и клин, дерматокосметол. 2005. - №5. - С. 48-53.

29. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г., Котельникова Л.А. Современные методы лечения витилиго. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013-№ 2- с.30-38

30. Прошутинская Д.В. Витилиго. // Дерматовенерология: Клин, рекомендации /Под ред. А.А. Кубановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 116-126.

31. Прошутинская Д.В. Состояние меланогенеза и иммунные процессы в

коже больных витилиго, оценка эффективности терапии узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм. Дисс.д-ра. мед. наук – Москва, 2009

32. Романенко Г.Ф., Николаева В.В., Петрова И.Я. Опыт и перспективы фотохимиотерапии в лечении дерматологических больных // Мат. симпоз. «Фотохимиотерапия кожных болезней, опыт, перспективы». М., 1983.-С. 34-38.

33. Усовецкий И.А., Шарапова Н.М., Короткий Н.Г. Комплексный поэтапный метод лечения витилиго у детей и подростков // Педиатрия. – 2010. - Том 89, № 4. – С. 49-54.

34. Хасанов Д.С., В.Н. Тен, А.Ш. Вайсов, А.Б. Рахматов Дифференцированные методы лечения больных витилиго. Вестник дерматологии и венерологии, N 5-1998, стр. 48-50.

35. Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. Иммуноаспекты сегментарного и несегментарного витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18(2): 44–46.

36. Яхонтов Б.В., Саттаров Н.Х., Зиеваддинов Б.Ш. К вопросу о витилиго и гельминтозах // Вестн. дерматол. и венерол. – 1976. – № 10. – С. 65-68.

37. Ada S., Sahin S., Boztepe G., Karaduman A., Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. // Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005 Apr; 21(2):79-83.

38. Aghaei S. Ardekani G. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in vitiligo: a preliminary experience. / Aghaei S. Ardekani G. // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008, №74(6), p.628-631.

39. Akar A., Yapar M., Aksakal B. Vitiligo: Cytomegalovirus Associated? // Pigment cell Res. – 2002. – Vol. 15. – P. 134.

40. Akrem J. Gaigi S. Mohamed H. Dermatology life quality index scores in vitiligo: reliability and validity of the tunisian version. / Akrem J. Gaigi S. Mohamed H.//.Indian J. Dermatol., 2009, № 54(4), p. 330-333.

41. Aksoy S.N., Erbagci Z., Saygili E.I., Sever T., Erbagci A.B., Pehlivan S. Analysis of myeloperoxidase promotor polymorphism and enzyme activity in Turkish patients with vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2009 Nov-Dec; 19(6):576-80. doi: 10.1684/ejd.2009.0793. Epub 2009 Sep 17.
42. Al-Aboosi M.M., Ajam Z.A. Oral photochemotherapy in vitiligo: follow-up, patient compliance. // *Int J Dermatol.* 1995 Mar;34(3):206-8.
43. Alexiades-Armenakas M.R., Bernstein L.J., Friedman P.M., Geronemus R.G. The safety and efficacy of the 308-nm excimer laser for pigment correction of hypo-pigmented scars and striae alba. // *Arch Dermatol.* 2004; 140 (8): 955—960.
44. Alikhan A., Felsten L.M., Daly M., Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up.// *J Am Acad Dermatol.* 2011 Sep;65(3):473-91. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.061.
45. Al-Otaibi S.R., Zadeh V.B., Al-Abdulrazzaq. Using a 308-nm excimer laser to treat vitiligo in Asians.// *Acta Dermatovenerol.Alp. Panonica Adriat.* 2009. - V. 18, n. 1. - P. 13-19.
46. Al-Shobaili H.A. Update on the genetics characterization of vitiligo.// *Int J Health Sci (Qassim).* 2011 Jul;5(2):167-79.
47. Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia/ A. Alzolibani // *Acta Dermatoven APA* , 2009, № 3. p. 119-125.
48. Aubin F., Vigan M., Puzenat E., Blanc D., Drobacheff C., Deprez P., Humbert P., Laurent R. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic eximer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. // *Br J Dermatol.* 2005 Jan;152(1):99-103.
49. Baltas E. Treatment of vitiligo with the 308- nm xenon chloride excimer laser. // *Arch. Dermatol.* 2002. - V. 138. - P. 1619-1620.
50. Baltás E., Nagy P., Bónis B., Novák Z., Ignác F., Szabó G., Bor Z., Dobozy A., Kemény L. Repigmentation of localized vitiligo with xenon chloride laser.// *Br.*

J. Dermatol. 2001. - V.144, - P. 1266- 1267.

51. Belkheir N.H., Duweb G.H., El-Berghath A. Vitiligo: Epidemiology and manifestations. JEADV. 2008; 37: 281—288

52. Berneburg M, Rocken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. Acta Derm Venereol. 2005; 85(2):98-108.

53. Bhatnagar A., Kanwar A.J., Parsad D., De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: An open prospective study.// J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 (5): 638-642

54. Boisseau-Garsaud A.M., Quist D., Pont F. Lack of secretion and migration of intact melanocytes as a mechanism of vitiligo. Ann. Dermatol. Venereol. 2002; 129 (1): 742

55. Bouloc A., Grange F. Delfau-Larue M.H., Dieng M.T., Tortel M.C., Avril M.F., Revuz J., Bagot M., Wechsler J. Leucoderma associated with flares of erythrodermic cutaneous T-cell lymphomas: four cases. The French Study Group of Cutaneous Lymphomas.// Br J Dermatol. 2000 Oct;143(4):832-6.

56. Breathnach A. S., Bor S., Wyllie L. H. A., Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in Vitiligo // J. Invest Dermatol. 1966. Vol. 47.- P. 125.

57. Brown J., Winklemann R.K., Wolff K. Langerhans cells in vitiligo: a qualitative study.// J Invest Dermatol. 1967 Oct;49(4):386-90.

58. Bystryn J.C. Immune mechanisms in vitiligo.// Immunol Ser. 1989; 46: 447-473. Review PMID: 2488866.

59. Caron-Schreinemachers A.L., Kingswijk M.M., Bos J.D., Westerhof W. UVB 311 nm tolerance of vitiligo skin increases with skin photo type.// Acta Derm Venereol. 2005;85(1):24-6.

60. Cai-Xia T., Jin-Song G., Xi-Ran L. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo // J. Dermatol. Scien. – 2003. – N. 31. – P. 73-78.

61. Chen G.Y., Hsu M.M., Tai H.K., Chou T.C., Tseng C.L., Chang H.Y., Lan C.C., Sheu H.M. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. // J Dermatol.

2005; 32(10):793-800.

62. Ciescinska C., Mazur A., Placek W. Autoimmunological etiology of vitiligo and alopecia areata//JEADV-2008-FP0584

63. Claudy A.L., Rouchouse B. Langerhans' cell and vitiligo: quantitative study of T6 and HLA-DR antigen-expressing cells.// Acta Derm Venereol. 1984;64(4):334-6.

64. Cui J., Arita Y., Bystryn J.C. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. //J Invest Dermatol. 1993 Jun;100(6):812-5.

65. Dammak I., Boudaya S., Ben Abdallah F., Turki H., Attia H., Effect of date seed oil on p53 expression in normal human skin//Connect Tissue Res. 2010;51(1):55-8. \ doi: 10.3109/03008200902998709.

66. El Mofty M., Mostafa W., Esmat S., Youssef R., Azzam O., Hunter N., El Hanafi G., Fawzi M. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies.// Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006 Feb;22(1):6-11.

67. Em S., Laddha N.C., Chatterjee S., Gani A.R., Malek R.A., Shah B.J., Begum R. Association of catalase T/C exon 9 and glutathione peroxidase codon 200 polymorphisms in relation to their activities and oxidative stress with vitiligo susceptibility in Gujarat population.// Pigment Cell Res. 2007 Oct;20(5):405-7.

68. Erf G.F., Bersi T.K., Wang X. Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens // Pigment Cell Res. – 2001. – № 14. – P. 40-46.

69. Ermis O., Alpsoy E., Cetin L., Yilmaz E. Is the efficacy of PUVA therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled and double-blind study. // Br J Dermatol 2001; 145(3): 472—475.

70. Esposito M., Sada R., Costanzo A. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser.// Clin. Exp. Dermatol. 2004. - V.29, n.2. - P.133-137

71. Eves P.C., Bullett N.A., Haddow D. et al. Simplifying the delivery of melanocytes and keratinocytes for the treatment of vitiligo using a chemically defined carrier dressing // J. Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128. – P. 1554-1564.

72. Fain P.R., Gowan K., LaBerge G.S., Alkhateeb A., Stetler G.L., Talbert J., Bennett D.C., Spritz R.A. A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun;72(6):1560-4. Epub 2003 Apr 18.

73. Feldman S.R. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study / Feldman S.R., Mellen B.G., Housman T.S. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. - V.46. - P.900-906.

74. Gerber W., Arheilger B., Ha T.A., Hermann J., Ockenfels H.M. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 1250—1258

75. Goktas E.O., Aydin F., Senturk N., Canturk M.T., Turanli A.Y. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo.//*J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 553

76. Greve B., Raulin C., Fischer E. Excimer laser treatment of vitiligo— critical retrospective assessment of own results and literature overview. // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006. - V. 4, n.1. - P.32-40.

77. Greve B., Raulin C., Fischer E. Eximer laser treatment of vitiligo -critical retrospective assessment of own results and literature overview. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4 (1): 32-40.

78. Grimes P. E., Sanders Seva J., Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996. – Vol. 35. – P. 21-26.

79. Grimes P.E. White patches and bruised souls: advances in the pathogenesis and treatment of vitiligo!!! *Am. Acad. Dermatol.* 2004,V.51, Suppl.1, S5-S7.

80. Guan C.P., Zhou M.N., Xu A.E., Kang K.F., Liu J.F., Wei X.D., Li Y.W., Zhao D.K., Hong W.S. The susceptibility to vitiligo is associated with NF-E2-related factor2 (Nrf2) gene polymorphisms: a study on Chinese Han population.// *Exp Dermatol.* 2008 Dec;17(12):1059-62. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00752.x. Epub 2008 Jun 4.

81. Gundogan C., Greve B., Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308

nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg Med.* 2004; 34 (2): 86—90

82. Gupta S., Goel A., Kanwar A.J., Kumar B. Autologous melanocyte transfer via epidermal grafts for lip vitiligo // *Int. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 747-750.

83. Hadi S.M., Spenser J.M., Lebwohl M. The use of the 308- nm eximer laser for the treatment of vitiligo.// *Dermatol.Surg.* 2004. - V.30, n.7. - P.983-986.

84. Halder R.M., Young C.M. New and emerging therapies for vitiligo.// *Dermatol.Clin.* 2000; 18(1): 79—89.

85. Hamzavi I., Jain H., McLean D., Shapiro J., Zeng H., Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: The Vitiligo Area Scoring Index. // *Arch Dermatol.* 2004; 140: 677—683

86. Hann S.K., Chun W.H., Park Y.K. Clinical characteristics of progressive vitiligo.// *Int J Dermatol.* 1997 May;36(5):353-5.

87. Harning R., Cui J., Bystry J.C. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo.// *J Invest Dermatol.* 1991 Dec;97(6):1078-80.

88. Hegediis L., Heidenheim M., Gervil M. et al. High frequency of thyroid dysfunction in patient with vitiligo. // *Acta Derm Venereol.* 1994. V.74. -P.120-123.

89. Hexsel C.L., Eide M.J., Johnson C.C., Krajenta R., Jacobsen G., Hamzavi I. et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 929—933.

90. Hofer A., Hassan A.S., Legat F.J., Kerl H., Wolf P. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. // *Br J Dermatol.* 2005 May;152(5):981-5.

91. Huggins R.H., Schwartz R.A., Krysicka-Janniger C. Vitiligo // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 2005, V.14, No4, P.137-142,144-145.

92. Iverson M.V. Hypothesis: Vitiligo virus // *Pigment Cell Res.* – 2000. – Vol. 13. – P. 281-282.

93. Kao C.H., Hsen S.Y. Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. // *J Invest Dermatol*, 1992,98:734-740.

94. Kao C.H., Yu H.S. Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo.// *J Dermatol*. 1990 May;17(5):287-96.

95. Kekourou T. Vitiligo in children. *World. J. Pediatr.* 2009; 5(4): 265—268.

96. Kemp E.H., Rezaei N., Gavalas N.G., Weetman A.P. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo.//*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Aug;21(7):865-76

97. Khan A.M., Cohen M.J., Kaplan L., et al. Vitiligo: treatment by epithelial sheet grafting. // *J Am Acad Derm*, 1995, 33:646-648.

98. Khan R., Satyam A., Gupta S., Sharma V.K., Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo//*Arch Dermatol Res*. 2009 Oct;301(10):731-7. doi: 10.1007/s00403-009-0964-4.

99. Kollner K., Wimmershoff M., Landthaler M., Hohenleutner U. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB laser-early preliminary results in eight patients. // *Lasers Surg Med*. 2003; 33 (3): 158—160.

100. Kossakowska M.M., Placek W.J. Control of negative emotions and its implication for illness perception among psoriasis and vitiligo patients.// *JEADV*, 2010, vol 24(4): 429-43

101. Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012; 51(10):1206-1212

102. Laberge G., Mailloux C.M., Gowan K., Holland P., Bennett D.C., Fain P.R., Spritz R.A. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo.//*Pigment Cell Res*. 2005,18,300-305

103. LaBerge G.S., Bennett D.C., Fain P.R., Spritz R.A. PTPN22 is genetically associated with risk of generalized vitiligo, but CTLA4 is not. // *J. Invest. Dermatol*. 2008.- №128(7).-P.1757-1762.

104. Lambe T., Leung J.C., Bouriez-Jones T., Silver K., Makinen K.,

Crockford T.L., Ferry H., Forrester J.V., Cornall R.J. CD4 T cell-dependent autoimmunity against a melanocyte neoantigen induces pontaneous vitiligo and depends upon Fas-Fas ligand interactions.// *J Immunol.* 2006 Sep 1;177(5):3055-62.

105. Lang K.S., Caroli C.C., Muhm A., Wernet D., Moris A., Schittek B., Knauss-Scherwitz E., Stevanovic S., Rammensee H.G., Garbe C. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1.// *J Invest Dermatol.* 2001 Jun;116(6):891-7

106. Le Duff F., Fontas E., Giacchero D., Sillard L., Lacour J.P., Ortonne J.P. et al. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(1): 188—192. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09778.

107. Lecha M. Use of UVB in vitiligo. // *Basic and Clinical Dermatology.* 2004; 29: 341—347

108. Leone G., Iacovelli P., Paro Vidolin A., Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003. -V.17, n.5. - P. 531-537.

109. Li K., Li C., Gao L., Yang L., Li M., Liu L., Zhang Z., Liu Y., Gao T. A functional single-nucleotide polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene alter vitiligo risk in a Chinese population.// *Arch Dermatol Res.* 2009 Oct;301(9):681-7.

110. Li Q., Lv Y., Li C., Yi X., Long H.A., Qiao H., Lu T., Luan Q., Li K., Wang X., Wang G., Gao T. Vitiligo autoantigen VIT75 is identified as lamin A in vitiligo by serological proteome analysis based on mass spectrometry.// *J Invest Dermatol.* 2011 Mar;131(3):727-34. doi: 10.1038/jid.2010.341.

111. Liu L., Li C., Gao J., Li K., Zhang R., Wang G., Li C., Gao T. Promoter variant in the catalase gene is associated with vitiligo in Chinese people.// *J Invest Dermatol.* 2010 Nov;130(11):2647-53. doi: 10.1038/jid.2010.192. Epub 2010 Jul 8.

112. Lorincz A. L. Disturbance of melanin pigmentation // J. Invest. Dermatol. 1959. -Vol. 32, N 2. -P. 223-227
113. Lotti T., Gori A., Zanieri F. et al. Vitiligo: new and emerging treatments // Dermatol. Ther. – 2008. - Vol. 21. – P. 110-117.
114. Mahmoud F., Abul H., Haines D., Al-Saleh C., Khajeji M., Whaley K. Decreased total numbers of peripheral blood lymphocytes with elevated percentages of CD4+CD45RO+ and CD4+CD25+ of T-helper cells in non-segmental vitiligo. // J Dermatol. 2002 Feb; 29(2): 68-73.
115. Manolache L., Dumetrescu R., Benea V. Similarities in some psychomatic aspects in alopecia areata and vitiligo patients.// JEADV, 2004, vol 18; 186-18
116. Marcus D.K., Gurley J.R., Marchi M.M., Bauer C. Cognitive and perceptual variables in hypochondriasis and health anxiety: a systematic review.// Clin Psychol Rev. 2007 Mar;27(2):127-39. Epub 2006 Nov 3.
117. Marek L., Oglodek E., Placek W., Araszkiwicz A. Coexistence of vitiligo and psychiatric disorders.//JEADV-2008-FP1495
118. McNeely W., Goa K.L. 5-methoxypsoralen: a review of its effects in psoriasis and vitiligo.// Drugs, 1998, 56:667690.
119. Menchini G., Tsourelis-Nikita E., Hercogova J. Narrow-band UV-B microphototherapy: a new treatment of vitiligo.// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2003; 17: 171—177
120. Moellmann G., Klein-Angerer S., Scollay D.A., Nordlund J.J., Lerner A.B. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo.// J Invest Dermatol. 1982 Nov;79(5):321-30.
121. Mori M., Campolmi P., Mavilia L., Rossi R., Cappugi P., Pimpinelli N. Monochromatic excimer light (308 nm) in patch-stage IA mycosis fungoides. // J. Am. Acad. Dermatol. 2004; 50 (6): 943—945.
122. Morelli J.G., Norris D.A. Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function // J. Invest. Dermatol. – 1993. – Vol. 100.

– P. 191-195.

123. Namazi M.R. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected?// *Pigment Cell Res.* 2007 Oct;20(5):360-3.

124. Naughton G.K., Eisinger M., Bystryn J.C. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo.// *J Exp Med.* 1983 Jul 1;158(1):246-51.

125. Nicolaidou E., Antoniou C., Stratigos A., Katsambas A.D. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308 nm eximer laser in the treatment of vitiligo: a review.// *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. - V.60. - P.470-7. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.053.

126. Njoo M.D., Bos J.D., Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42(2): 245—253

127. Njoo M.D., Westerhof W. Vitiligo: pathogenesis and treatment. *Am. J Clin Dermatol.* 2001; 2(3): 167—181.

128. Nordlund J.J. Vitiligo: a review of some facts lesser known about depigmentation // *Indian J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 56, N 2. – P. 180-189.

129. Oiso N., Iba Y., Kawara S., Kawada A. Halo phenomenon in neurofibromas and generalized vitiligo in a patient with neurofibromatosis type 1. // *Clin Exp Dermatol.* 2007 Mar;32(2):207-8.

130. Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1165-72

131. Ostovari N., Passeran T., Zacaria W., Fontas E., Larouy J.C., Blot J.F., Lacour J.P., Ortonne J.P. Treatment of vitiligo by 308 nm eximer laser: an evaluation of variables affecting treatment response // *Laser Surg. Med.* 2004. - V.35, n.2. - P. 125-156.

132. Oyarbide-Valencia K., van den Boorn J.G., Denman C.J., Li M., Carlson J.M., Hernandez C., Nishimura M.I., Das P.K., Luiten R.M., Le Poole I.C. Therapeutic implications of autoimmune vitiligo T cells.// *Autoimmun Rev.* 2006

Aug; 5(7):486-92. Epub 2006 May 6.

133. Palermo B., Campanelli R., Garbelli S., Mantovani S., Lantelme E., Brazzelli V., Ardigó M., Borroni G., Martinetti M., Badulli C., Necker A., Giachino C. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. // *J Invest Dermatol.* 2001 Aug;117(2):326-32.

134. Park Y. K., Kim N. S., Harm S. K. et al. Identification of autoantibody to melanocytes and characterization of vitiligo-antigen in Vitiligo patients // *J. Dermatol. Sei.*- 1996. -Vol. 11, N2. P. 111-120

135. Parsad D., Dogra S., Kanwar A.J. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Quality Life Outcomes.*2003; 1: 58.doi: 10.1186/1477-7525-1-58.

136. Passeron T., Ortonne J.P. Physiopathology and genetics of vitiligo. // *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:63-8.Epub 2005 Nov 18.

137. Passeron T., Ortonne P.M. The 308 nm excimer laser in dermatology // *Presse Med,* 2005; 26, 43 (4): 301 309.

138. Prignano F., Ricceri F., Bianchi B. et al. Dendritic cells: ultrastructural and immunophenotypical changes upon nb-UVB in vitiligo skin // *Arch. Dermatol. Res.* – 2011. – Vol. 303, N. 4. – P. 231-238.

139. Qin J.-Z., Chaturvedi V., Denning M.F. et al. Pegulation of apoptosis by p53 in UV-irradiated human epidermis, psoriatic plaques and senescent keratinocytes. // *Oncogene.* 2002. - V.21. - P.2991-3002.

140. Rath N., Kar H.K., Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad / narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74: 357—360

141. Reyes E., Jaen P., De Las Heras E., Carrion F., De Eusebio E., Alvare M., Cuevas J., González S., Villarrubia V.G. Systemic immunomodulatory effects of *Polypodium leucotomos* as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: A pilot study. *Journal of Dermatological Science.* 2006; 41(3): 213—216.;

142. Rezaei N., Gavalas N.G., Weetman A.P., Kemp E.H. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo.//J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Aug;21(7):865-76
143. Rodrigue-Gervais I.G., Saleh M. Genetics of inflammasome-associated disorders: a lesson in the guiding principals of inflammasome function.//Eur J Immunol. 2010 Mar;40(3):643-8
144. Ruiz-Argüelles A., Brito G.J., Reyes-Izquierdo P., Pérez-Romano B., Sánchez-Sosa S. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibodypenetration.J Autoimmun. 2007 Dec;29(4):281-6. Review
145. Schallreuter K.U., Bahadoran P., Picardo M., Slominski A., Ellassiuty Y.E., Kemp E.H. et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? Controversies in Experimental Dermatology, Exp. Dermatology 2008; 17 (2): 139—140.
146. Schallreuter K.U., Chavan B., Rokos H., Hibberts N., Panske A., Wood J.M. Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo.// Mol Genet Metab. 2005 Dec;86 Suppl 1:S27-33. Epub 2005 Sep 6.
147. Schallreuter K.U., Gibbons NC, Zothner C, Abou Elloof MM, Wood JM Hydrogen peroxide-mediated oxidative stress disrupts calcium binding on calmodulin: more evidence for oxidative stress in vitiligo.// Biochem Biophys Res Commun. 2007 Aug 17;360(1):70-5. Epub 2007 Jun 11.
148. Schallreuter K.U., Krueger C, Wuerfel B., Panske A., Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. // Int J Dermatol. 2008 Jul;47(7):743-53. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03660.x.
150. Schallreuter K.U., Lemke K.R., Brandt O. et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. // Dermatology. 1994. - V.188. - P.269-275.
151. Scherschun L., Kim J.J., Lim H.W. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo.// J Am Acad Dermatol. 2001 Jun;44(6):999-1003.

152. Sehgal V.N., Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinic-epidemiological features // *Indian J. Dermatol. Veneroel.Leprol.* – 2007. - Vol. 73, N 3. – P. 149-156.
153. Shen Z., Gao T.W., Chen L., Yang L., Wang Y.C., Sun L.C., Li C.Y., Xiao Y., Liu Y.F. Optimal frequency of treatment with the 308-nm excimer laser for vitiligo on the face and neck // *Photomed Laser Surg.* 2007 (5): 418-27.
154. Shin J.W., Nam K.M., Choi H.R., Huh S.Y., Kim S.W., Youn S.W., Huh C.H., Park K.C. Erythrocyte malondialdehyde and glutathione levels in vitiligo patients.// *Ann Dermatol.* 2010 Aug;22(3):279-83. doi: 10.5021/ad.2010.22.3.279. Epub 2010 Aug 5.
155. Spencer J.M., Hadi S.M. The excimer lasers. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3(5): 522—525.
156. Stromberg S., Bjorklund M.G., Asplund A. et al. Transcriptional profiling of melanocytes from patients with vitiligo vulgaris // *Pigment. Cell Melan.Res.* – 2008. - Vol. 21, N 2. – P. 161-171.
157. Sun X., Xu A., Wei X., Ouyang J., Lu L., Chen M., Zhang D. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int. J. Dermatol.* 2006, 45, 1176-1181.
158. Taieb A., Picardo M. Epidemiology, definitions and classification. In: *Vitiligo*, Springer Publisher, Berlin-Heidelberg, 2010, 13-24
159. Taneja A., Trehan M., Taylor C.R. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. // *Int. J. Dermatol.* 2003. - V.42, n.8. -P.658-662.
160. Tham S.N., Gange R.W., Parrish J.A. Ultraviolet-B treatment of psoriasis in patients with concomitant vitiligo.// *Arch Dermatol.* 1987 Jan;123(1):26-7.
161. Tjioe M., Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82 (6):485.
162. Toker S.C., Sarycaoglu H., Karadogan S.K., Mistik R., Baskan E.B., Tunaly S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus?// *J Eur Acad*

Dermatol Venereol. 2007 Jan;21(1):141-2.

163. Trehan M., Taylor C.R. Low-dose excimer 308 nm laser for the treatment of oral lichen planus. //Arch. Dermatol. 2004; 140 (4): 415—420

164. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA.Clin Exp Dermatol. 2004; 29(2): 180-4

165. Van Geel N., Ongenaes K., De Mil M. et al. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140. – P. 1203-1208.

166. Welsh O., Herz-Ruelas M.E., Gomez M., Ocampo-Candiani J. Therapeutic evaluation of UVB-targeted phototherapy in vitiligo that affects less than 10% of the body surface area. Int J Dermatol 2009; 48: 529—534.

167. Westerhof W., Nievweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UVB radiation with topical psoralen plus UVA. //Arch Dermatol. 1997; 133:1525-1528.

168. Wijngaard R.M., Wankowicz-Kalinska A., Le Poole C., Tigges B., Westerhof W., Das P. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site.// Lab Invest. 2000 Aug;80(8):1299-309.

169. Yones S.S., Palmer R.A., Garibaldinos T.M., Hawk J.L. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: Efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. Arch Dermatol 2007; 143: 578—584

170. Yu H.S., Chang K.L., Yu C.L., Li H.F., Wu M.T., Wu C.S., Wu C.S. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo.// J Invest Dermatol. 1997 Apr;108(4):527-9.