

7. Rege V.L., Hede R.V., Nadkarni N.S. Acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 1992; 58(2): 95–8.
8. Nair P.A. Acrokeratosis verruciformis of Hopf alone lines Blaschko. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58(5): 406. doi: 10.4103/0019-5154.117324.
9. Kaliyadan F., Manoj J., Venkitakrishnan S. Acrokeratosis verruciformis of Hopf associated with dilated cardiomyopathy. *Indian J. Dermatol.* 2009; 54(3): 296–7. doi: 10.4103/0019-5154.55647.
10. Molochkov V.A., Prokofiev A.A., Bobrov M.A., Pereverzeva O.E. Clinical features of different forms of lichen planus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznii)*. 2011; 14(1): 30–6. (in Russian)
11. Molochkov V.A., Molochkov A.V., Pereverzeva O.E. Improvement of lichen planus therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznii)*. 2011; 14(2): 7–9. (in Russian)
12. Zindanci I., Kavala M., Zenginkinet T., Altintas S., Can B., Kocaturk E., Turkoglu Z. Condyloma acuminata-like hypertrophic lichen planus. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20(3): 416–7. doi: 10.1684/ejd.2010.0942.
13. Sigurgeirsson B., Lindelof B. Lichen planus and malignancy: An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch. Dermatol.* 1991; 127(11): 1684–8.
14. Molochkova Yu.V. *Lichen planus and lichenoid dermatoses*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)
15. Rallis E., Economidi A., Papadakis P., Verros C. Acrokeratosis verruciformis of Hopf (Hopf disease): case report and review of the literature. *Dermatol. Online J.* 2005; 11(2): 10. http://dermatology.cdlib.org/112/case_reports/acrokeratosis/verros.html
16. Johnson B.Jr., Honig P. Congenital diseases (genodermatoses). In: Elder D., Elenitsas R., Jaworsky C., Johnson B., eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 134–5.
17. Serarslan G., Balci D.D., Homas S. Acitretin treatment in acrokeratosis verruciformis of Hopf. *J. Dermatolog. Treat.* 2007; 18(2): 123–5.
18. Farro P., Zalaudek I., Ferrara G., Fulgione E., Cicale L., Pettillo G., et al. Unusual association between acrokeratosis verruciformis of Hopf and multiple keratoacanthomas. Successful therapy with acitretin. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004; 2(6): 440–2.

Поступила 08.04.16

Принята к печати 19.04.16

© КРУГЛОВА Л.С., 2016

УДК 616.5-003.829.85-092-085

Круглова Л.С.

ВИТИЛИГО: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения г. Москва, 107564, Москва, Россия

Витилиго относят к аутоиммунным гипомеланозам. Распространенность составляет 0,5%. В этиологии основным фактором является генетический дефект ферментативной системы меланогенеза. Статья носит обзорный характер, в ней освещены современные данные о патогенезе, классификации и терапии витилиго. Существующие методы лечения в среднем обладают умеренной эффективностью. Основными можно считать ультрафиолетовую терапию, лазеротерапию, применение топических кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина.

Ключевые слова: витилиго; этиология; патогенез; классификация; лечение.

Для цитирования: Круглова Л.С. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(4): 241–244. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-241-244

Kruglova L.S.

VITILIGO: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND THERAPY

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Department of Health, Moscow, 107564, Russian Federation

Vitiligo is an autoimmune disease. The prevalence of the disease is 0.5% of the population. The main etiological factor is genetic defect of melanogenesis enzymatic system. The article is a review. The current data on the pathogenesis, classification and treatment of vitiligo are presented. Existing therapies mainly have moderate efficacy. The principal methods of treatment are ultraviolet therapy, laser therapy, topical corticosteroids and calcineurin inhibitors.

Key words: vitiligo; etiology; pathogenesis; classification; treatment.

For citation: Kruglova L.S. Vitiligo: etiology, pathogenesis and therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznii)*. 2016; 19(4): 241–244. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-241-244

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 12 March 2016

Accepted 21 June 2016

Для корреспонденции:

Круглова Лариса Сергеевна, доктор мед. наук, главный научный сотрудник Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, 107564, Москва, Россия. E-mail: kruglovals@mail.ru.

For correspondence:

Kruglova Larisa S., MD, PhD, Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Department of Health of Moscow, Moscow, 107564, Russian Federation. E-mail: kruglovals@mail.ru.

Information about author:

Kruglova Larisa S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>.

Витилиго относят к приобретенным гипомеланозам, характеризующимся появлением на коже белых, часто симметричных пятен, которые со временем увеличиваются в размерах, что обусловлено нарушением функционирования меланоцитов эпидермиса, а в ряде случаев и волосяного фолликула. Распространенность дерматоза составляет 0,5% [1]. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин во всех возрастных группах, при этом отсутствуют расовые различия [1].

Этиология и патогенез витилиго до сих пор изучены недостаточно. Заболевание многофакторное, в его развитии имеют значение экзогенные и эндогенные факторы. Среди внешних стимулов можно отметить стрессы, механическое раздражение и травмы (феномен Кебнера), чрезмерное ультрафиолетовое облучение и химические агенты. Из эндогенных наиболее часто отмечены соматические и инфекционные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, красная волчанка, заболевания печени инфекционного или токсического генеза, глистные инвазии), прием лекарственных препаратов, влияющих на пигментообразующую функцию меланоцитов.

Меланоциты относят к эпидермальным дендритным клеткам, расположенным между базальными кератиноцитами, в среднем их количество составляет 1:10 по отношению ко всем базальным клеткам. Меланоцит, соединяясь с 36 кератиноцитами, формирует эпидермальную меланиновую единицу, в которой и происходит синтез, передача и накопление пигмента. Меланоциты взаимодействуют с кератиноцитами с помощью молекул адгезии (Е-кадгерина и интегрины), при этом кератиноциты контролируют функцию, пролиферацию, миграцию меланоцитов путем секреции факторов роста – основного фактора роста фибробластов (bFGF), эпидермального фактора роста (EGF), эндотелинов, гормонов, в том числе меланоцитстимулирующего гормона (MSH); цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF); интерлейкинов (IL) и интерферонов (IFN).

Меланоциты кожи происходят из нервной трубки плода, после закрытия которой группа клеток мигрирует в дорсолатеральном направлении, образуя нервный гребень. Данные клетки и являются предшественниками многих структурных элементов, в том числе меланоцитов кожи. Меланоциты попадают в кожу и волосяные фолликулы в течение 3-го месяца внутриутробного развития. Контроль запуска дифференцировки меланоцитов и механизмы их миграции изучены недостаточно, однако уже доказана важная роль с-KIT, рецептора тирозинкиназы, факторов транскрипции MITF, PAX3 и Sox10. Все меланоциты содержат тирозиназу и вырабатывают меланин, но только кожные меланоциты способны переносить меланин к другим клеткам, поэтому их рассматривают как одноклеточные железы (секреторные меланоциты). Как и во всех секреторных клетках, в меланоцитах имеется эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи. Тирозиназа и другие энзимы формируются в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме и доставляются в мелкие пузырьки, составляющие меланосомы. Развитие этих оргanelл проходит четыре стадии: стадия I характеризуется наличием неорганизованного матрикса; стадия II – упорядоченностью секреторного матрикса, однако меланин еще отсутствует; в стадии III в меланосомы поступает меланин; в стадии IV они накапливают пигмент. В стадиях I и II меланосомы обнаруживаются только в меланоцитах, в стадиях III и IV их можно выявить в различных типах клеток, главным образом в кератиноцитах.

Биосинтез меланина является достаточно сложным процессом. Основная аминокислота в выработке меланина – тирозин или гидроксифенилаланин. В меланосомах тирозин преобразуется в ДОФА (дигидроксифенилаланин), а затем окисляется до ДОФА-хиноны. Медьсодержащий фермент тирозиназа играет регулируемую роль в процессе биосинтеза. Уровни тирозиназы м-РНК и ферментов примерно одинаковы в темной и белой коже.

На этапе ДОФА-хинона процесс протекает по нескольким путям и образуется три типа меланина: эумеланин: темно-коричневого или черного цвета; с циклической структурой; нерастворимый; феомеланин: красного или желтого цвета; содержит серу; нециклическая структура; растворим в растворах щелочей и трихромом; интенсивный красный цвет; с обильным содержанием серы; в остальном подобен меланину.

В коже обычно наблюдается смешанный тип, но у лиц с темной кожей преобладает эумеланин. Эумеланин отвечает за темную окраску волос, тогда как феомеланин и трихром-меланин характерен для блондинов и рыжеволосых.

В зависимости от несостоятельности меланогенеза в коже выделяют:

- полное отсутствие пигмента – амеланоз;
- снижение меланогенеза – гипомеланоз с диффузной или локализованной гипопигментацией.

Возможно несколько путей нарушения меланогенеза, в том числе отсутствие меланоцитов (витилиго), дефекты рецепторов меланоцитов (пьебалдизм), недостаток тирозина (фенилкетонурия), отсутствие тирозиназы (альбинизм), а также дефекты передачи меланосом (туберозный склероз и, возможно, беспигментный невус).

Существует несколько теорий развития заболевания – генетическая, аутоиммунная, нейрогуморальная, оксидантного стресса, аутоцитотоксическая. По данным некоторых авторов [2], в развитии витилиго могут играть роль определенные генетические факторы – у 15–30% больных прослеживается наследственный характер процесса. Молекулярно-генетические исследования выявили значительное количество генов, которые могут быть вовлечены в патогенез витилиго, однако выявить ключевые гены, ответственные за предрасположенность к заболеванию, пока не удалось. Теория оксидантного стресса подразумевает прямое повреждение меланоцитов свободными радикалами при недостаточности антиоксидантной защиты. Так, избыточная активация источников активных форм кислорода и дефект защиты от свободных радикалов приводят к повышению в эпидермисе уровня перекиси водорода, что наблюдается, например, при воздействии химических агентов. Нейрогуморальная теория объясняет возникновение депигментации как следствие функциональной активности индоламиновой и катехоламиновой систем, возникающей в ответ на стресс, нарушения в нейротрансмиттерной системе пептидов и рецепторов. При витилиго отмечается повышенный синтез тетрагидробиптерина, кофактора тирозингидроксилазы, что приводит к повышению уровня катехоламинов. Катехоламины конкурируют с тирозином в качестве субстрата тирозиназы и превращаются в реактивные хиноны, которые в свою очередь инактивируют тирозиназу и формируют новый антиген, стимулирующий пролиферацию цитотоксических Т-клеток – циркулирующие меланоцитспецифические Т-клетки. По мнению большинства экспертов, ведущее значение в повреждении меланоцитов и нарушении процессов меланогенеза в коже больных витилиго придается аутоиммунным механизмам. В пользу этого свидетельствует тот факт, что витилиго часто сочетается с аутоиммунными процессами (заболевания щитовидной железы, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет, пернициозная анемия, системная красная волчанка, болезнь Аддисона) [2, 3].

В течение витилиго принято выделять стадии прогрессирования процесса, которые являются своего рода предикторами эффективности терапии: так для стадий доклинической и начальных проявлений характерен благоприятный прогноз, тогда как прогноз стадии развернутой клинической картины считают неблагоприятным.

- Для доклинической стадии характерен дефицит в системе фактора роста меланоцитов. В очагах отмечается уменьшение экспрессии на меланоцитах с-KIT-рецепторов и снижение производимых кератиноцитами цитокинов, важных для жизнедеятельности и активности меланоцитарных клеток (гранулоцитарный/макрофагальный колониястимулирующий фактор, bFGF, SCF).

- В начальной стадии (возможно обратимой) отмечается уменьшение количества меланина в меланоцитах.

- В поздней стадии (практически необратимой) меланоциты разрушаются. Иногда глубоко расположенные меланоциты волосяных фолликулов также разрушаются, однако чаще всего они остаются относительно устойчивыми и являются потенциальным источником для миграции клеток.

Классификация витилиго

Клинически выделяют [3]:

- несегментарное витилиго (NSV): генерализованное, акрофациальное, универсальное, слизистых оболочек (при наличии более одного очага поражения) и редкие варианты;
- сегментарное витилиго (SV): уни-, би- или мультисегментарное;
- смешанное витилиго: сочетание несегментарного и сегментарного варианта;
- неклассифицированное витилиго: фокальное, витилиго слизистых оболочек (при наличии одиночного очага поражения).

Неклассифицированное витилиго подразумевают только в том случае, если длительное наблюдение за пациентом не позволяет отнести данную форму к сегментарному или несегментарному типу. Для сегментарной формы характерно быстрое начало,

прогрессирующее течение и вовлечение волосяного фолликула. Различные клинические формы имеют различный прогноз в отношении эффективности лечения (наименее благоприятный при акрофациальном витилиго) и разную тактику ведения больных (специфика – при локализации на веках и слизистой оболочке).

Клиническая картина при витилиго представлена очагами гипопигментации: в начале процесса они могут быть розоватого цвета, в дальнейшем молочно-белого. В типичных случаях преимущественная локализация – кожа, реже слизистые оболочки. Пятна имеют разную величину и форму, но всегда с четкими границами. Нередко отмечается положительный симптом Кебнера. В отдельных случаях появление белых пятен может сопровождаться зудом, эритемой и шелушением кожи.

Диагностика витилиго, как правило, не вызывает затруднений, объем обследований напрямую зависит от установленного диагноза. Больным витилиго рекомендуется исследование на антитела анти tireоглобулина (anti-TPO), тиреотропный гормон (TSH) и другие тесты, если это необходимо для оценки функции щитовидной железы (например, анти-TSHR антитела при болезни Грейвса). Дополнительные лабораторные исследования и консультации смежных специалистов целесообразны при наличииотяяженного анамнеза по аутоиммунным заболеваниям или подозрении на наличие у пациента аутоиммунных синдромов. В случае затруднений в постановке диагноза пациентам проводят биопсию из очагов пограничных с непораженной кожей (характерно отсутствие меланоцитов и меланина в базальном слое, по краю пораженного участка обнаруживают островки лихеноидного лимфоцитарного инфильтрата). Также рекомендованы исследования, позволяющие провести дифференциальный диагноз с другими гипомеланозами или дерматозами, в клинической картине которых имеются очаги депигментации (микологические, иммунологические, генетические).

Терапия витилиго представляет собой довольно сложную задачу и для врачей, и для пациентов. Ненадежность существующих методов, значительное отрицательное влияние заболевания на качество жизни создают определенные трудности. После постановки диагноза и консультирования необходимо оценить соотношение возможной эффективности терапии и ее безопасности, при этом пациент должен быть информирован обо всех возможных вариантах лечения, прогнозе и потенциальном риске рецидивирования. Большинство пациентов нуждаются в консультации психолога. Данным аспектом не следует пренебрегать.

Теоретически наилучшие результаты могут быть получены на доклинической стадии, когда в очагах сохранены меланоциты и отмечается иммуноопосредованная воспалительная реакция, однако клинически ее диагностировать невозможно, так как еще нет характерной депигментации. В то же время назначая терапию общего воздействия (методы фототерапии, системная терапия) возможно влиять на начинающийся процесс и тормозить его развитие.

Терапевтические мероприятия при развернутой клинической картине направлены на регенерацию меланоцитов из волосяного фолликула или межфолликулярных предшественников. Прогноз лечения зависит от длительности заболевания и клинической формы. Хотя в любом случае эффективность не превышает 30–70%. Многочисленные методы лечения витилиго всего лишь подтверждают, что не существует действенного терапевтического подхода. На этапе выработки тактики ведения пациента необходимо учитывать сопутствующие заболевания, в частности аутоиммунные. Следует помнить, что некоторые методы лечения витилиго используются “off-label”.

Все методы терапии можно разделить на медикаментозные (местные и системные препараты), фототерапию и хирургические.

Медикаментозное лечение ограниченного количества свежих очагов кортикостероидами обычно приводит к репигментации у 10–50% больных. Можно использовать методику непрерывного применения: 1–2 раза в день в течение 6–8 нед, после чего делают интервал в несколько недель, чтобы свести к минимуму риск развития побочных эффектов, используя при этом топические кортикостероиды (ТКС) средней силы [4, 5]. Лечение ТКС можно проводить по интермиттирующей методике, когда назначают препараты высокой или очень высокой степени активности: аппликации осуществляют 1 раз в сутки в течение 2 нед с последующим двухнедельным перерывом. При отсутствии побочных эффектов проводят 4–6 повторных курсов. Наилучшие результаты (75%) репигментации отмечаются на коже лица и шеи [6], у пациентов с темной кожей [7]. Акральные очаги слабо реагируют на терапию кортикостероидами. Местные побочные эффекты (атро-

фия, телеангиэктазии, гипертрихоз, фолликуллит и стрии) высокоактивных кортикостероидов ограничивают их применение, поэтому предпочтение необходимо отдавать таким, как мометазона фураат и метилпреднизолона ацепонат, которые в значительной степени лишены этих побочных эффектов.

При лечении больных ограниченными формами витилиго в случаях отсутствия эффекта от применения топических глюкокортикостероидов альтернативным средством являются топические ингибиторы кальциневрина [8, 9]. Имеются данные о сопоставимой эффективности ТКС и ингибиторов кальциневрина (такролимуса и пимекролимуса) [10, 11], однако при использовании в краткосрочной перспективе первые более эффективны. Высокая эффективность отмечается при комбинированном использовании топических ингибиторов кальциневрина и УФ-облучения (УФВ 311 нм) или эксимерного лазера, что, по-видимому, объясняется их синергическим действием [12, 13].

Солнцезащитные средства обязательны, так как при интенсивной инсоляции усиливается контраст между здоровой и пораженной кожей и очаги еще больше визуализируются. Кроме того, использование фотозащитных средств снижает риск появления новых очагов и развития рака кожи на участках депигментации.

Одним из альтернативных методов можно считать использование специальных маскирующих косметических средств, которые позволяют эффективно скрывать очаги депигментации. Современные дермокосметические средства, разработанные для витилиго, являются достаточно устойчивыми к воздействию внешних факторов (температура, влага, пот и др.), и сохраняют эффект длительное время, что очень удобно для повседневного использования. Возможно применение лосьонов (кремов, масел) для искусственного загара или автобронзаторов (обычно с дигидроксиацетоном) и других красящих препаратов (масло грецкого ореха), которые можно отнести к альтернативным камуфлирующим методам.

В ряде случаев при генерализованном витилиго предпочтительным методом является депигментация оставшихся участков непораженной кожи. Это достигается применением 20% монобензилового эфира гидрохинона. Лазерная депигментация (Q-switched рубиновый лазер) также возможна в зависимости от размера остаточных пигментированных участков.

Фототерапия в виде узкополосного ультрафиолета В с длиной волны 311 нм 2 раза в неделю является методом выбора при распространенном процессе [14]. Это также метод второй линии у детей после местных кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина. Оценка эффективности терапии проводится через 2 мес, когда и решается вопрос о целесообразности ее продолжения. Средний курс составляет 60–80 процедур. Преимущества узкополосной фототерапии по сравнению с ПУВА-терапией включают в себя лучшую репигментацию, отказ от приема фотосенсибилизаторов, снижение риска побочных эффектов, возможность применения у детей. Однако пациенты с I–II фототипом кожи и акральной локализацией очагов витилиго на такое лечение не реагируют.

ПУВА-терапия может применяться в виде ПУВА-ванн или системно с приемом фотосенсибилизатора внутрь. Частичная репигментация отмечается у 70–80% больных, полная – только у 20% пациентов. Рецидив возникает у 75% пациентов, как правило, через 1–2 года после основного курса. Продолжительность ПУВА-терапии составляет не менее 6 мес, прежде чем можно рассматривать вопрос о достаточности эффекта. Для полной репигментации кожи может потребоваться 12–24 мес непрерывной терапии [15, 16]. Степень положительного эффекта зависит от клинической формы и локализации. Так, достаточно хороший клинический результата отмечается у 60% больных с поражениями лица и шеи; значительно меньше – с поражениями кожи конечностей. Пациенты с более темной кожей реагируют лучше. Если улучшения не происходит в течение 6 мес, лечение должно быть прекращено. В противном случае пациент, принимающий 2 раза в неделю от 100 до 300 сеансов, подвергается риску актинического повреждения кожи и развития рака. Для ПУВА-ванн требуются более низкие дозы излучения. Возможна локальная ПУВА-терапия. Небольшие пораженные участки можно лечить с помощью 0,3% лосьона амифурина (0,0006–0,005% фотосенсибилизирующего крема), наносимого на 30–60 мин до УФ-облучения.

Лазерные методики могут стать альтернативой ультрафиолетовой терапии. Использование ксенон-хлоридного эксимерного лазера, генерирующего излучение в средневолновом ультрафиолетовом диапазоне (длина волны 308 нм), является эффективным методом лечения ограниченного витилиго прежде всего, при акрофациальной локализации. Наилучшие результаты отме-

чают при комбинированном использовании эксимерного лазера в сочетании с местными ингибиторами кальциневрина или ТКС [17, 18]. В многочисленных исследованиях доказана эффективность не только эксимерного лазера, но эксимерного света с источником излучения с длиной волны между 306 и 310 нм с пиком на 308 нм [19].

Системное медикаментозное лечение (бетаметазон, дексаметазон) применяют в виде пульс-терапии: периодическое введение глюкокортикостероидных препаратов для усиления терапевтического эффекта на фоне достаточной безопасности (перерыв в приеме кортикостероидов снижает риск развития побочных эффектов) [20]. Системные глюкокортикостероиды могут остановить активность заболевания, но не дают стабильной репигментации [21]. Имеются данные об эффективности (88%) применения дексаметазона 10 мг ежедневно 2 дня подряд в неделю до 24 нед [22]. Возможно кратковременное использование дексаметазона в дозе 7,5 мг в день, а затем 5 мг в комбинации с фототерапией [23].

Применение циклофосфида в дозе 50 мг 2 раза в день обладает определенной эффективностью, но многочисленные побочные эффекты в виде алопеции, цитопении, ограничили исследования в этом направлении [24]. Единичные исследования по изучению эффективности циклоспорина показали недостаточную эффективность при применении в дозе 6 мг/кг ежедневно, что в совокупности с побочными эффектами препарата мало перспективно [24].

Возникновение клеточного окислительного стресса во время прогрессирования витилиго является основанием для местного или системного применения антиоксидантов (псевдокаталаза, витамин Е, витамин С, убихинон, липоевая кислота, гинкго билоба [25]). Данную группу препаратов наиболее часто используют в комбинации с методами фототерапии.

Хирургический подход к лечению витилиго является самым новым. Хирургическая репигментация дает наилучшие результаты у больных со стабильным витилиго. Существует ряд методик, но наиболее перспективные сегодня – эпидермальная трансплантация с применением мелкоперфорированных трансплантатов, а также передача чистой культуры меланоцитов или смешанных эпидермальных культур на подготовленный участок [26]. Наибольшая эффективность данных методик отмечается при стабильном (отсутствие прогрессирования на протяжении от 6 мес до 2 лет) сегментарном витилиго [27]. При несегментарном витилиго лучшие результаты дает комбинация с фототерапией или другими методиками, преимущественно системного воздействия.

Таким образом, витилиго на сегодняшний день рассматривается как многофакторное заболевание с определенным вкладом в развитие генетических и средовых составляющих. Недостаточная изученность этиологии и патогенеза заболевания опровергает надежность существующих методов. С учетом выраженного отрицательного влияния дерматоза на качество жизни пациентов, их социальную адаптацию большинству пациентов необходима консультация психолога. Общая эффективность лечения витилиго не превышает 80%, при этом рецидивирование процесса может составлять 75%. К наиболее эффективным методам на сегодняшний день можно отнести ТКС и ингибиторы кальциневрина преимущественно в комбинации с фототерапией (УФВ 311 нм и эксимерный лазер). Целесообразность применения системных кортикостероидов и ПУВА-терапии необходимо рассматривать через призму безопасности методов при ожидаемом не высоком эффекте. К перспективным методикам относятся клеточные технологии, однако исследования в этом направлении пока не подтверждены доказательной базой.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

19. Пинсон И.Я., Олисова О.Ю., Башлакова К.А. Сравнение клинической эффективности эксимерных лампы и лазера при витилиго: рандомизированное исследование. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(5): 28–33.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Taieb A., Picardo M. Epidemiology, definitions and classification. In: Taieb A., Picardo M., eds. *Vitiligo*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010: 13–24.
2. Taieb A., Alomar A., Bohm M., Dell'Anna M.L., A. De Pase A., Eleftheriadou V.,

- et al.; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europeenne des Medecins Specialistes (UEMS) Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168(1): 5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
3. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C.C., et al.; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25(3): E1–13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
4. Whitton M.E., Pinart M., Batchelor J., Lushey C., Leonardi-Bee J., Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (1): CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub4.
5. Ho N., Pope E., Weinstein M., Greenberg S., Webster C., Krafchik B.R. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165(3): 626–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10351.x.
6. Njoo M.D., Spuls P.L., Bos J.D., Westerhof W., Bossuyt P.M. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch. Dermatol.* 1998; 134(12): 1532–40.
7. Jin Y., Mailloux C.M., Gowan K., Riccardi S.L., LaBerge G., Bennett D.C., et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(12): 1216–25.
8. Lan C.C., Wu C.S., Chen G.S., Yu H.S. FK506 (tacrolimus) and endothelin combined treatment induces mobility of melanoblasts: new insights into follicular vitiligo repigmentation induced by topical tacrolimus on sun-exposed skin. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(3): 490–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10113.x.
9. Dawid M., Veensalu M., Grassberger M., Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006; 4(11): 942–6.
10. Lepe V., Moncada B., Castaneda-Cazares J.P., Torres-Alvarez M.B., Ortiz C.A., Torres-Rubalcava A.B. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(5): 581–5.
11. Coskun B., Saral Y., Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur. J. Dermatol.* 2005; 15(2): 88–91.
12. Ostovari N., Passeron T., Lacour J.P., Ortonne J.P. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch. Dermatol.* 2006; 142(3): 252–3.
13. Kawalek A.Z., Spencer J.M., Phelps R.G. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol. Surg.* 2004; 30(2, Pt 1): 130–5.
14. Asawanonda P., Kijlukaat J., Korkij W., Sindhupak W. Targeted broadband ultraviolet B phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for vitiligo: a randomized, double-blind study. *Acta Dermatol. Venereol.* 2008; 88(4): 376–81.
15. 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): 638–42.
16. Yones S.S., Palmer R.A., Garibaldino T.M., Hawk J.L. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy psoralen UVA therapy vs narrow-band UVB therapy. *Arch. Dermatol.* 2007; 143(5): 578–84.
17. Sassi F., Cazzaniga S., Tessari G., Chatenoud L., Reseghetti A., Marchesi L., et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308 nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(5): 1186–91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08793.x.
18. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W., Fontas E., Larrouy J.C., Lacour J.P., Ortonne J.P. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch. Dermatol.* 2004; 140(9): 1065–9.
19. Pinson I.Ya., Olishova O.Yu., Bashlakova K.A. Clinical efficiency of eximer lamp and laser in vitiligo: A comparative randomized study. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2015; 18(5): 28–33. (in Russian)
20. Singh A., Kanwar A.J., Parsad D., Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2014; 80(1): 29–35. doi: 10.4103/0378-6323.125479.
21. 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(4): 357–60.
22. Radakovic-Fijan S., Furnsinn-Fridl A.M., Honigsmann H., Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(5): 814–7.
23. Lahiri K., Chatterjee M., Sarkar R., eds. *Pigmentary Disorders: A Comprehensive Compendium*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
24. Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J., Goldfarb M.T., Ho V.C., Rocher L.L., et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch. Dermatol.* 1990; 126(3): 339–50.
25. Dell'Anna M.L., Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment. Cell Res.* 2006; 19(5): 406–11.
26. Parsad D., Gupta S.; IADVL Dermatosurgery Task Force. Standard guidelines of care for vitiligo surgery. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008; 74(Suppl): S37–45.
27. Lee D.Y., Choi S.C. A proposal for the treatment guideline in segmental vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 2012; 51(10): 1274–5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04694.x.

Поступила 12.03.16
Принята к печати 21.06.16