

УДК 616.5-003.829.85-02-085

ВИТИЛИГО: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. НОВЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

К. Диел, Е.В. Коляченко, А.В. Кравченко

Национальный университет Кордоба, Аргентина

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: витилиго, теории патогенеза, «Витикс».

Витилиго — приобретенное заболевание кожи, которое характеризуется четко ограниченными участками депигментации различных размеров и формы, имеющими тенденцию к увеличению с течением времени. По оценкам, около 1% населения всего мира страдают этим заболеванием, без четкого распределения в зависимости от возраста, пола и цвета кожи [66].

Витилиго в настоящее время классифицируется на два основных подтипа: сегментарное витилиго (SV), включающее очаговые поражения, ограниченные сегментом кожного покрова, которые не прогрессируют в сторону генерализации заболевания, и несегментарное витилиго (NSV), которое соответствует всем остальным, обычно симметричным формам, включая акрофациальное витилиго.

NSV является приобретенным заболеванием, которое характеризуется хронической прогрессирующей потерей меланоцитов эпидермисом и фолликулярным резервуаром [20].

Это очень распространенное заболевание является одной из причин стигматизации и снижения качества жизни населения. Озабоченность вызывает то, что многим больным витилиго не предлагается лечение у дерматолога, а затраты на лечение не возмещаются страховыми компаниями или государственными службами здравоохранения, поскольку витилиго рассматривается как чисто косметическая проблема [72]. Однако изучение качества жизни указывает, что проблемы психологического характера при витилиго выражены так же, как и у больных псориазом [56].

Витилиго является сложной проблемой для дерматологов из-за отсутствия четкой схемы лечения, несмотря на появление за последние годы нескольких этиологически обоснованных подходов к терапии.

Этиология витилиго еще недостаточно изучена и, кроме главных классических теорий витилиго, а именно: меланоцитарной деструкции (аутоиммунной, нейрогенной и нарушения окислительно-восстановительного статуса), ингибирования меланоцитов или нарушения их адгезии, недавно была предложена новая теория, в которой за основу взято меланоцитарное истощение как первоначальная причина заболевания.

Новое в патофизиологии витилиго

Потеря меланоцитов доказана для участков кожи с развившимся витилиго [39]. Ключевым вопросом является следующий: происходит ли разрушение меланоцитов при NSV локально или же централизованно, за счет других «общих» механизмов. Клиническая теория, а именно теория меланоцитарной деструкции, никогда не была достаточно обоснована при NSV. Образно говоря, NSV согласно этой теории выглядит как «убийство, при котором нет трупа».

Если меланоцитарная деструкция имеет место при NSV, то корректным будет утверждение, что при NSV меланоциты погибают в результате апоптоза, а не вследствие некроза, иначе проявления были бы характерными для последнего, включая в себя и наличие воспалительного инфильтрата, что может протекать и менее выражено [5]. Однако апоптоз меланоцитов именно при NSV не был однозначно доказан [21]. Более того, внутренняя устойчивость меланоцитов к апоптозу относительно высока [7].

Согласно **аутоиммунной теории** витилиго, меланоциты погибают в результате аутоиммунных эффекторных механизмов, которые являются следствием нарушения толерантности и реализуются посредством цитотоксичных эффектов Т-клеток памяти или посредством аутоантител против поверхностных антигенов меланоцитов. Данный механизм патогенеза позволяет использовать иммуносупрессанты в лечении NSV.

Согласно **нейрогенной теории** витилиго, гибель меланоцитов при NSV напрямую или косвенно связана с неадекватной реакцией меланоцитов, как производных нервного гребня, на воздействие нейропептидов, катехоламинов или их метаболитов, а если обобщить эти факторы, то на сверхактивность симпатической нервной системы. Данная теория подтверждается тем, что течение NSV обычно ухудшается при стрессах. Относительно причин заболевания, концентрация катехоламинов, обнаруженная в пораженных участках кожи больных витилиго, является недостаточной для гибели меланоцитов, а время продукции катехоламинов скорее способствует развитию последствий, чем сам причинный фактор [12].

Однако связь данного механизма с нарушением антиоксидантной защиты была отмечена при NSV [50], а избыточная продукция катехоламинов, которые способствуют образованию токсичных для меланоцитов продуктов, создает основу для комбинированной нейрогенно-аутоотоксической или же биохимической гипотезы [64].

Теория нарушения окислительно-восстановительного статуса предполагает, что гибель меланоцитов при NSV является результатом повышенного внутренней чувствительности к окислительному стрессу, возникающей благодаря присутствию токсических предшественников меланина или других веществ [20].

Низкая активность каталазы, приводящая к накоплению в эпидермисе H_2O_2 , была доказана в непораженной и пораженной коже при NSV [59, 62], а также в культуре меланоцитов [43, 54].

В исследованиях *ex vivo* доказано, что каталаза способствует укреплению культуры меланоцитов NSV и способна восстанавливать их функциональную активность после воздействия H_2O_2 [46].

Эти данные являются основанием для системного и местного применения антиоксидантов в лечении NSV.

Увеличение внутриклеточного содержания кальция в меланоцитах и кератиноцитах может угнетать активность антиоксидантного фермента тиоредоксин редуктазы [60]. Эти данные являются основанием для использования при NSV модуляторов кальция, например, кальципотриола.

Теория меланоцитарной ингибиции или нарушения адгезии меланоцитов предполагает ингибирование меланоцитов или их несостоятельность из-за нарушения адгезии, а не базируется на гибели меланоцитов для объяснения депигментации при NSV [20]. Присутствие резидуальных меланоцитов не только в фолликулярном резервуаре, но и в эпидермисе объясняет репигментацию в области пятен при витилиго после применения фототерапии [13]. Устойчивые меланоциты обнаруживались в коже с длительным существованием витилиго, что говорит об эктопическом расположении премеланосом в пределах кератиноцитов супрабазальных слоев [69]. Была предложена теория двухэтапной прогрессии NSV, согласно которой патологический процесс может развиваться последовательно [28]: в первой стадии тирозиназная активность снижается, а во второй стадии это угнетение меланизации индуцирует гибель меланоцитов. Такая теория была подтверждена и другими исследователями [61].

Нарушение адгезии рассматривается как часть процесса потери меланоцитов при NSV [49]. Повышенный уровень тенастина был обнаружен в базальной мембране и сосочковом слое дермы, что предполагает тот факт, что эти экстрацеллюлярные молекулы межклеточного матрикса угнетают адгезию меланоцитов к фибронектину и могут содействовать потере пигментных клеток при витилиго. Было продемонстрировано [21], что отделение и последующая трансэпидермальная элиминация меланоцитов в результате незначительной травма-

тизации может быть причиной возникновения депигментации при феномене Кебнера.

Новая «комплексная» теория NSV [21]

Эта теория комбинирует в себе представления об отделении меланоцитов и их последующей трансэпидермальной элиминации, механизмы, описанные нейрогенно-биохимической и аутоиммунной теориями. Предполагается, что NSV является первичным меланоциторагическим расстройством с нарушением реакции меланоцитов на трение и, возможно, другие виды стресса, индуцируя их замедленное прикрепление и последующую трансэпидермальную потерю [21]. Необходимы дальнейшие исследования для определения причин отделения меланоцитов от базальной мембраны и пусковых механизмов, приводящих к дефекту адгезии меланоцитов, наиболее вероятно обусловленному генетически.

Дендриты абсолютно необходимы для передачи меланосом, так как один меланоцит контактирует с несколькими кератиноцитами в эпидермисе посредством дендритов. Кроме того, ультраструктуральные наблюдения наводят на мысль, что дендриты могут, независимо от структурных соединений, значительно увеличивать адгезию и закреплять меланоциты в пределах базального слоя эпидермиса [21]. Существуют работы, описывающие нарушение морфологии культуральных меланоцитов при NSV, характеризующееся появлением «коренастых» дендритов [29]. При добавлении H_2O_2 в культуры нормальных меланоцитов происходит потеря дендритов и в некоторых случаях — отделение меланоцитов [63], с увеличением высвобождения катехоламинов, что является возможным фактором, усугубляющим NSV. Было выдвинуто предположение, что при таком воздействии на фоне недостаточной адгезии меланоцитов при NSV «потеря дендритности» индуцируется или ROS, или увеличением высвобождения катехоламинов, приводя к чрезмерной трансэпидермальной потере меланоцитов, которая стимулируется даже незначительными травмами [20].

Кроме нарушенной адгезии и потери дендритов при NSV, другие нарушения могут приводить к снижению устойчивости меланоцитов к трению и в конечном счете — к их отделению, что приводит к ослаблению их базальной фиксации, вследствие чего меланоциты могут открепляться под воздействием механического или химического повреждения [20]. В коже, не пораженной NSV, через несколько часов после трения наблюдалось отделение меланоцитов, окруженных дегенеративными кератиноцитами, от базальной мембраны, которые осаждались в виде экстрацеллюлярного гранулированного материала [21].

После отделения меланоциты можно в течении 8 часов наблюдать в толще шиповатого слоя, а спустя 24 часа некоторые меланоциты уже достигают рогового слоя. Во время такой эпидермальной миграции меланоциты не способны фиксироваться.

В исследованиях *in vivo* показано, что хроническая потеря меланоцитов происходит на больших

участках кожного покрова у больных NSV и, соответственно, относит этот частый подтип витилиго к заболеваниям с поражением не только в очаге, но и на всей поверхности кожи [20]. Относительно сегментарного витилиго имеются ограниченные, но убедительные данные, позволяющие отнести этот подтип витилиго к той же группе заболеваний. Для описания патогенеза может быть предложен следующий сценарий, приводящий к клиническому проявлению заболевания: пока потеря меланоцитов не достаточно выражена, кожа остается неизменной до тех пор, пока в областях, подвергающихся интенсивным или длительным механическим воздействиям (трению), например, на конечностях или веках, не происходит массивного отделения и потери меланоцитов.

Новое этиологически обоснованное лечение

Основываясь на постоянно совершенствующихся наблюдениях и изучении этиологии витилиго, в 90-х годах были предложены совершенно новые, основанные на последних данных этиологии, подходы к лечению витилиго.

Кальципотриол (Daivonex) для локального применения

Кальципотриол является производным 1-24-дигидрокси витамина D₃ и характеризуется наличием двойной связи и циклоспоринового кольца боковой цепи. Кальципотриол имеет те же механизмы действия, что и другие производные витамина D, причем как геномопосредованные, так и не связанные с геномом [25].

Что же касается витилиго, то только негеномный механизм заслуживает внимания, реализующийся благодаря способности витамина D увеличивать внутриклеточную концентрацию кальция, вероятно, через гидролиз фосфатидил инозитол фосфата, участвующего в образовании диациклоглицерола и иноситола трифосфата с последующим высвобождением внутриклеточных запасов кальция. Внутриклеточная концентрация кальция регулирует много клеточных функций, включая пролиферацию и дифференцировку.

Рецепторы к витамину D имеются у многих различных клеток кожи, в том числе у кератиноцитов и лимфоцитов. Кальципотриол и 1-25 витамин D₃ имеют одинаковый аффинитет к этим рецепторам. Поскольку нарушение гомеостаза кальция уже было изучено в коже, пораженной витилиго, возникла предпосылка к изучению эффективности кальципотриола в его лечении.

В первом исследовании [52] планировалось определить эффективность PUVA в комбинации с кальципотриолом (местно) в лечении витилиго. Эффективность комбинации с кальципотриолом оказалась почти вдвое выше, чем с плацебо. Другое (открытое) исследование [2] показало хорошие результаты терапии (77%) с местным применением кальципотриола как монотерапии и в комбинации с PUVA. Это исследование подтвердило предшествующее [18], показав, что параллельное использование кальципотриола местно увеличивает эффек-

тивность PUVA-терапии, а при лечении витилиго такая комбинация способствует восстановлению пигментации при использовании более низких доз UVA. В противоположность этому утверждается, что местное применение только кальципотриола не является эффективным лечением витилиго [10].

Однако в целом вопрос, приводит ли местное применение кальципотриола в комбинации с PUVA к существенному увеличению позитивных ответов на лечение у больных витилиго по сравнению с использованием только PUVA, остается открытым [3].

При комбинированном применении топических препаратов кальципотриола и кортикостероидов, была продемонстрирована репигментация при витилиго даже у пациентов, которые ранее безрезультатно использовали топические стероиды [70].

Другое исследование, в котором использование PUVA и топических кортикостероидов при лечении витилиго было заменено на узкополосное UVB и включавшее использование кальципотриола в комбинации с узкополосным UVB, показало хорошие результаты [1]. Использование этого же метода при генерализованном витилиго не принесло ожидаемых результатов.

Таким образом, было показано, что использование кальципотриола как монотерапии не имеет убедительных результатов [10], а эффективность этого препарата зависит от комбинированного применения с PUVA и узкополосным UVB, но для подтверждения такой эффективности этого вида терапии необходимы более детальные исследования.

Что же касается токсичности, то риск острой токсичности кальципотриола очень низок при применении в терапевтических дозах. Так, для крыс и мышей LD 50 составляет 15–40 мг/кг. Хроническая и подострая токсичность в отношении ренальных эффектов наблюдалась в высоких дозах — 54 мг / (кг × сут). Изучение мутагенеза и тератогенеза у крыс и кроликов показало отрицательные результаты [25]. Токсичность у людей наблюдалась в случаях увеличения дозы более чем максимально рекомендуемой — 100 г/нед или в ходе исследований с дозами более чем 360 г/нед. При дозе 100 г/нед были отмечены отдельные случаи повышения уровня кальция в моче [4].

В другом исследовании с использованием высоких доз кальципотриола наблюдалось дозозависимое увеличение уровня кальция и фосфатов в моче и крови с сопутствующим снижением уровня гормона паращитовидных желез и сывороточной концентрации 1-25 витамина D₃. Гиперкальциемия наблюдается менее чем через 2 недели после применения кальципотриоловой мази в количествах, больших чем 5–6 г/нед. Таким образом, кальципотриол нарушает гомеостаз кальция, когда применяемые дозы существенно выше рекомендуемых, а при использовании в рекомендуемых дозах, подобные изменения баланса кальция исключительно редки и прежде всего наблюдаются у больных с нарушением функции почек.

Побочные действия при топическом применении кальципотриола наблюдаются в 10–34%. Они

чаще всего проявляются в виде раздражения с возможной десквамацией и требуют отмены терапии в 1 из 100 случаев [14, 32]. Они временны, быстро проходят и могут быть минимализованы или же устранены местным применением кортикостероидов [35, 51]. Побочные эффекты со стороны кожного покрова идентичны при применении мази и крема, но сравнительных исследований этих двух форм не проводилось. Описывая побочные эффекты, следует отметить, что выраженность раздражения, возникающего как побочный эффект от топического применения кальципотриола, зависит от интенсивности воспалительных изменений в области псориазических поражений, особенно на нижних конечностях и иногда — в области складок [26], однако такое раздражение не описано в случаях лечения кальципотриолом витилиго. Отмечалось несколько случаев контактного дерматита с положительным патч-тестом [8, 22, 48].

Комбинирование кальципотриола с фототерапией является достаточно проблематичным. Так, UVA может ослабить действие кальципотриола из-за разрушения последнего [41]. При использовании менее чем за два часа до UVB и мазь, и крем кальципотриола способствуют блоку UVB, однако данный эффект может быть результатом воздействия мазевой основы, а не активного вещества [15]. В исследовании [47] было показано, что сопутствующее лечение UVB не провоцировало индуцированное кальципотриолом раздражение.

Имеются сообщения о проявлении фоточувствительности (в виде ожогов на участках кожи, подвергшихся терапии) при комбинированном использовании кальципотриола и UVB-терапии [45]. Таким образом, местное использование кальципотриола не является более эффективным в отношении репигментации при NSV, хотя и является эффективным в случае комбинации с UVB-терапией, хотя данная комбинация и влечет за собой неудобства и присущие ей побочные эффекты.

Топические иммуномодуляторы: такролимус (Protopic) и пимекролимус (Elidel)

Теоретическим обоснованием для использования иммуномодуляторов кортикостероидной, и в последнее время макролидной структуры в лечении витилиго, явились данные о нарушениях как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Такролимус (Protopic) изначально был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces tsukubensis*, микроорганизма, напоминающего микроцист, который был впервые идентифицирован в Японии [34]. Молекулы такролимуса являются высоколипофильными лактонами, небольшие размеры которых позволяют им проникать через поврежденную кожу, но не через интактную, формирующую «барьер» для их проникновения. В экспериментах *in vitro* было показано, что такролимус является мощным ингибитором Т-клеточной активности [58]. Механизм такого ингибирования связан с блоком на уровне первичного сигнала, идущего от активированных антигенами рецепторов Т-клеток к ядрам Т-клеток. Одними из ключевых

трансммиттеров этого сигнала являются молекулы фосфатазы — кальцинеурин. Такролимус связывается с белком цитоплазмы FK506-binding protein-12 (FKBP-12), а образовавшийся комплекс блокирует активность кальцинеурина, предотвращая тем самым активацию фактора транскрипции NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells). Эта ингибиторная активность угнетает транскрипцию генов и блокирует выработку большого числа цитокинов, в том числе и IL-2. Также такролимус ингибирует выработку интерлейкинов IL-3, IL-4, IL-5, гранулоцитарного макрофага колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и интерферона-гамма (IFN- γ) [69].

Пимекролимус (Elidel) является макролактановым производным аскомицина. Механизм его действия заключается в селективном блокировании продукции Т-лимфоцитами и тучными клетками провоспалительных цитокинов двух типов Th₁ и Th₂ [71].

Благодаря такому механизму действия мази такролимус и пимекролимус используются в лечении атопического дерматита. Это показание является единственным, вынесенным фармацевтическими компаниями, позиционирующими эти препараты, в файлы препаратов для использования у пациентов старше 2 лет.

Очевидно, базируясь на наблюдениях аутоиммунных феноменов при витилиго, было логично испытать эти новые продукты в лечении витилиго.

Обнадеживающие данные первого неконтролируемого открытого изучения эффективности препаратов данной группы у шести пациентов [24] были опубликованы в 2002 году. В дальнейших проспективных исследованиях [30, 65, 67] репигментирующая эффективность местного использования 1% мази такролимуса составила 87%, 89% и 85% соответственно при средней длительности использования около 3 месяцев. Два из этих трех исследований были проведены у детей с витилиго [30, 65], а данные всех трех исследований указывали на то, что наилучшие результаты были получены на участках кожи, подверженных солнечному облучению (лицо, шея и т. д.). Побочные эффекты были зарегистрированы нечасто и носили характер зуда или ощущения жжения после применения мазей. В рандомизированном двойном слепом исследовании безопасности и эффективности местного применения 0,1% такролимуса в сравнении с 0,05% Клобетазолом [42], эффективность такролимуса по восстановлению пигментации кожи у детей составила 82%, а Клобетазола 98%. Несколько побочных эффектов были отмечены в группе такролимуса (ощущение жжения).

Интересные данные были получены в другом исследовании [23] при двукратном ежедневном применении 0,1% мази такролимус. Эффективность такой терапии, по данным этого исследования, составила 89%, а эффект был связан с супрессией ФНО- α в участках кожи, подвергавшихся лечению, что может частично объяснить эти результаты.

Комбинированное использование 308 нм эксимерного лазера и 0,1% мази такролимуса в лечении витилиго было изучено в двух исследованиях [31,

53]. Эффективность составила 50% и 70% соответственно при использовании в течение 10 недель. В обоих исследованиях препарат такролимус усиливал и ускорял появление результатов монотерапии 308-нм лазером. Переносимость была оценена как отличная в обоих исследованиях.

Парадоксально, что опубликовано всего несколько отчетов об использовании пимекролимуса в лечении витилиго.

Не учитывая несистематизированное описание случая [44], была доказана приблизительно эквивалентная эффективность местного применения пимекролимуса и 0,05% клобетазола в лечении ограниченных форм витилиго у небольшого количества пациентов [11].

Закономерно то, что опубликовано немного данных о побочных эффектах при использовании такролимуса и пимекролимуса в лечении витилиго. Так, нежелательные явления непосредственно после применения были минимальны и зарегистрированы в двух исследованиях [30, 42] проявлениями зуда и ощущения жжения в месте применения.

В других источниках [53] нежелательные явления были зарегистрированы как ограниченные, а переносимость оценена как отличная, особенно принимая во внимание отсутствие атрофии и других побочных эффектов, часто наблюдаемых при использовании топических кортикостероидов [42].

Однако был зарегистрирован один случай ограниченного гипертрихоза при использовании такролимуса при лечении юношеского витилиго [57].

Тем не менее наблюдалась некоторая настороженность в отношении данных препаратов после издания FDA информации для органов здравоохранения и пациентов [19] о потенциальном канцерогенном риске при использовании Elidel и Protopic. Такая настороженность явилась результатом обработки данных, полученных в исследованиях на животных, оценки небольшого количества описанных случаев и анализа механизма действия препаратов. Для подтверждения канцерогенной активности Elidel или Protopic может потребоваться десятилетие или более того. В настоящее время такой риск был оценен FDA как неопределенный а Elidel и Protopic были рекомендованы для использования только согласно зарегистрированным показаниям у пациентов, терапия другими средствами у которых оказалась неэффективной. Рекомендации FDA состоят в следующем:

Применять Elidel и Protopic только как препараты второй линии для кратковременного и прерывистого использования при атопическом дерматите у пациентов при отсутствии результата от использования других средств или при их непереносимости.

Избегать использования Protopic или Elidel у детей младше 2 лет. Результат воздействия Protopic и Elidel на развивающуюся иммунную систему новорожденных и детей неизвестен. В клинических исследованиях в группе новорожденных и детей, получавших Elidel, было зарегистрировано значительное число инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей в сравнении с группой, использовавший крем плацебо.

Использовать Elidel и Protopic необходимо только для кратковременной терапии, не длительно. Долгосрочная безопасность Protopic и Elidel не известна.

Дети и взрослые с ослабленной или скомпрометированной иммунной системой не должны использовать Elidel или Protopic.

Использование Elidel или Protopic должно быть сведено к минимуму, необходимому только для контроля проявлений заболевания. Для животных повышение дозировки приводит к повышению вероятности развития онкологических заболеваний.

Основываясь на рекомендациях СовеЩательного комитета по педиатрии (Pediatric Advisory Committee), FDA, собрание которого было проведено 15 февраля 2005 года для пересмотра накопленных данных, обязало изменить рекомендации по применению Elidel и Protopic, добавив предупреждение на упаковке о потенциальном канцерогенном риске.

Препараты каталазы для местного использования

Как было отмечено ранее, в исследованиях *ex vivo* были получены данные, позволяющие предположить, что каталаза способствует нормализации функции культур меланоцитов, изолированных от пациентов с NSV [46], или восстановлению их функций после воздействия H_2O_2 [59].

Эти данные явились основой для разработки идеи о компенсации недостаточности собственной каталазы псевдокаталазой с одновременным использованием кальция и UVB.

Первое клиническое исследование [63] было проведено у 33 пациентов с витилиго и длилось 36 месяцев. Пациенты использовали псевдокаталазу и хлорид кальция на мазевой основе два раза в день. Два раза в неделю через 1 час после применения крема проводилось облучение всей поверхности тела субэритемными дозами UVB. Репигментация была отмечена в большинстве случаев через 2—4 месяца, а значительная репигментация была отмечена в 90% случаев на участках лица и дорзальной поверхности кистей. Эффективность лечения при очаговом витилиго составила 90—100% репигментации среди всех случаев, тогда как при SV положительный эффект был неполным и развивался чрезвычайно длительно. При обычном типе витилиго ответ на лечение был расценен как хороший или умеренный, но не было зарегистрировано ни одного случая репигментации в области очагов витилиго на коже пальцев рук и на стопах.

Однако результаты данного исследования не были воспроизведены в других исследованиях и, более того, последующее открытое моноцентровое исследование [55], разработанное для оценки эффективности местного применения псевдокаталазы в форме мусса 2 раза/сут в области лица и кистей с одновременным применением субэритемных узкополосных доз UVB-фототерапии, не только не показало положительных результатов, но и продемонстрировало слабую общую тенденцию к ухудшению состояния очагов витилиго у пациентов.

С другой стороны, препараты пседокаталазы для местного использования никогда не были одобрены ни одним управлением здравоохранения и присутствуют на рынке только как препараты экстра-темперального приготовления, так как их стабильность никогда не контролировалась достаточным образом.

Несколько лет назад на рынке появился новый препарат для местного применения (ViTiX), содержащий комбинацию растительной каталазы и супероксиддисмутазы.

В исследованиях *in vitro* было доказано что комплекс супероксиддисмутаза + каталаза значительно уменьшает продукцию свободных радикалов в клетках витилиго [16] и даже восстанавливает нормальный уровень меланина в меланоцитах [17]. Этот последний результат скорее всего идентичен репигментирующему эффекту такролимуса *in vivo*, который ассоциирован с угнетением ФНО- α в участках кожи, подвергающихся лечению [23], так как и каталаза [27, 75] и супероксиддисмутаза [9, 37, 38, 73—75] способны значительно снижать уровень ФНО- α и других провоспалительных цитокинов *in vitro* и *in vivo*.

Интраиндивидуальное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование *in vivo* [33] было проведено с целью сравнения селективной UVB-фототерапии, комбинированной с применением препарата ViTiX, или его эксипиентов у пациентов с длительностью билатерального витилиго туловища и конечностей более 3 месяцев. Данное исследование было тщательно контролируемо и продолжалось 6 месяцев, включая двукратные

еженедельные сеансы фототерапии. Учитывая двойной слепой дизайн исследования, особенно важной является предпочтение исследователями комбинации ViTiX + NB-UVB. С другой стороны, результаты комбинированного использования супероксиддисмутазы и каталазы с селективной UVB-фототерапией способствовали усилению репигментации в 60% случаев в сравнении с использованием только селективной UVB-фототерапии (39% случаев). Переносимость такого лечения была оценена на отлично.

Выводы

Новая «интегративная» теория NSV заслуживает внимания как комбинирующая в себе подходы других теорий: меланоцит-диссоциирующей, теории трансэпидермальной элиминации, нейро-биохимической, теории оксидативного стресса и аутоиммунной теории.

Она способствует оценке данных, накопленных за более чем 50 лет, придавая им корректное значение в таком сложном и многостороннем патологическом процессе как витилиго. В настоящее время данная теория, по-видимому, удовлетворяет все запросы ученых, а дальнейшие исследования помогут подтвердить ее.

В отличие от длительного периода малорезультативных поисков новых подходов к лечению в прошлом последние несколько лет озаменовались многообещающими находками препаратов, содержащих кальципотриол, иммуномодуляторы и в самое последнее время — каталазу для локальной терапии витилиго.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ada S., Sabin S., Boztepe G. et al. No additional effect of topical Calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.— 2005.— 21 (2).— P. 79—83.
2. Ameen M., Exarchou V., Chu A.C. Topical Calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo // Br. J. Dermatol.— 2001.— 145 (3).— P. 476—479.
3. Baysal V., Yildirim M., Erel A., Kesici D. Is the combination of Calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2003.— 17(3).— P. 299—302.
4. Berth-Jones J., Bourke J.F., Iqbal S.J., Hutchinson P.E. Urine calcium excretion during treatment of psoriasis with topical Calcipotriol // Br. J. Dermatol.— 1993.— 129.— P. 411—444.
5. Bizik J., Kankur E., Ristimaki A. et al. Cyclooxygenase-2 and plasminogen activation characterize necrosis in clusters of human dermal fibroblasts // Cell. Death. Diff.— 2003.
6. Bourke J.F., Mumford R., Whittaker P. et al. The effects of topical Calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1997.— 37.— P. 929—934.
7. Bowen A.R., Hanks A.N., Allen S.M. et al. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells // J. Invest. Dermatol.— 2003.— 120.— P. 48—55.
8. Bruynzeel D.P., Hol C.W., Nieboer C. Allergic contact dermatitis to Calcipotriol // Br. J. Dermatol.— 1992.— 127.— P. 66.
9. Chang S.C., Kao M.C., Fu M.T., Lin C.T. Modulation of NO and cytokines in microglial cells by Cu/Zn superoxide

dismutase // Free Radic. Biol. Med.— 2001.— 31 (9).— P. 1084—1089.

10. Chiaverini C., Passeron T., Ortonne J.P. Treatment of vitiligo by topical Calcipotriol // J. Eur. Acad. Dermatol.— 2002.— 16 (2).— P. 137—138.

11. Coskun B., Saral Y., Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate vs 1% Pimecrolimus ointment in vitiligo // Eur. J. Dermatol.— 2005.— 15 (2).— P. 88—91.

12. Cucchi M.L., Frattini P., Santagostino G. et al. Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phases // Pigment. Cell. Res.— 2003.— 16.— P. 111—116.

13. Cui J., Chen L.Y., Wang G.C. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo // J. Invest. Dermatol.— 1991.— 97.— P. 410—416.

14. Cunliffe W.J., Berth-Jones J., Claudy A. et al. Comparative study of Calcipotriol ointment and betamethasone17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 1992.— 26.— P. 736—743.

15. De Rie M.A., Di Nuzzo S., Brands S. et al. Calcipotriol ointment and cream or their vehicles applied immediately before irradiation inhibit ultraviolet B-induced erythema // Br. J. Dermatol.— 2000.— 142.— P. 1160—1165.

16. Dugas B., Chautard A., Diehl C. Increased proinflammatory potential of keratinocytes from vitiligo patients: protective effects of vegetal antioxidant extracts. Private communication.

17. Dugas B., Sivan V., Frances C. et al. Effet protecteur de l'association des superoxydes dismutases et de la catalase vegetales sur le developpement inflammatoire associe au vitiligo chez l'homme. Private communication.

18. Ermis O., Alpsyoy E., Cetin L., Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical Calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— 145 (3).— P. 472—475.
19. FDA Public Health Advisory. Elidel (Pimecrolimus) cream and Protopic (Tacrolimus) ointment. March 10, 2005.
20. Gauthier Y., Cario Andre M., Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? // *Pigment. Cell. Res.*— 2004.— 16.— P. 322—332.
21. Gauthier Y., Cario-Andre M., Lepreux S. et al. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— 148.— P. 95—101.
22. Giordano-Labadie F., Laplanche G., Bazex J. Eczema de contact au Calcipotriol // *Ann. Dermatol. Venereol.*— 1996.— 123.— P. 196—197.
23. Grimes P.E., Morris R., Avaniss-Aghajani E. et al. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— 51 (1).— P. 52—61.
24. Grimes P.E., Soriano T., Dytoc M.T. Topical Tacrolimus for repigmentation of vitiligo // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— 47 (5).— P. 789—791.
25. Guilhou J.J. Calcipotriol. *Annal Dermatol* 2001.— 128.— P. 229—237.
26. Guilhou J.J. Pourquoi le Calcipotriol irrite-t-il le visage? // *Annal Dermatol. Venereol.*— 1997.— 124.— P. 771—772.
27. Gurgul E., Lortz S., Tiedge M. et al. Mitochondrial catalase overexpression protects insulin-producing cells against toxicity of reactive oxygen species and Proinflammatory cytokines // *Diabetes.*— 2004.— 53 (9).— P. 2271—2280.
28. Jarrett A., Szabo G. The pathological varieties of vitiligo and their responses to treatment with meladine // *Br. J. Dermatol.*— 1956.— 68.— P. 313—326.
29. Jimbow K., Chen H., Park J.S., Thomas P.D. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— 144.— P. 55—65.
30. Kanwar A.J., Dogra S., Parsad D. Topical Tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians // *Clin. Exp. Dermatol* 2004.— 29 (6).— P. 589—592.
31. 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).— P. 130—135.
32. Kersher M., Volkenandt M., Plewig G., Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with Calcipotriol and narrow-band UVB // *Lancet.*— 1993.— 342.— P. 923.
33. Khemis A., Ortonne J.P. Study comparing a vegetal extract with superoxide dismutase and catalase activities (VitiX®) plus selective UVB phototherapy versus an excipient plus selective UVB phototherapy in the treatment of vitiligo vulgaris // *Nouv. Dermatol.*— 2004.— 23.— P. 2—3.
34. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics // *J. Antibiot. (Tokyo).*— 1987.— 40.— P. 1249—1255.
35. Kragballe K., Barnes L., Hamberg K.J. et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy // *Br. J. Dermatol.*— 1998.— 139.— P. 649—654.
36. Kullavanijaya P., Lim H.W. Topical Calcipotriol and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*— 2004.— P. 20 (5).— P. 248—251.
37. Lange R.W., Germolic D.R., Foley J.F., Luster M.I. Antioxidants attenuate anthralin-induced skin inflammation in BALB/c mice: role of specific Proinflammatory cytokines // *J. Leukoc. Biol.*— 1998.— 64 (2).— P. 170—176.
38. Lange R.W., Hayden P.J.F., Luster M.I. et al. Anthralin stimulates keratinocytes-derived cytokines via generation of reactive oxygen species // *Inflamm. Res.*— 1998.— 47 (4).— P. 174—181.
39. Le Poole I.C., van den Wijngaard R.M., Westerhof W. et al. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation // *J. Invest. Dermatol.*— 1993.— 100.— P. 816—822.
40. Le Poole I.C., van den Wijngaard R.M., Westerhof W., Das P.K. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion // *Br. J. Dermatol.*— 1997.— 137.— P. 171—178.
41. Lebowitz M., Hecker D., Martinez J. et al. Interactions between Calcipotriol and ultraviolet light // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997.— 37.— P. 93—95.
42. Lepe V., Moncada B., Castaneda-Cazares J.P. et al. A double-blind randomized trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo // *Arch Dermatol.*— 2003.— 139 (5).— P. 581—585.
43. Maresca V., Roccella M., Roccella F. et al. Increased sensitivity to peroxidase agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo // *J. Invest. Dermatol.*— 1997.— 109.— P. 310—313.
44. Mayoral F.A., Gonzalez C., Shah N.S., Arciniegas C. Repigmentation of vitiligo with Pimecrolimus cream: a case-report // *Dermatology.*— 2003.— 207.— P. 322—323.
45. McKenna K.E., Sterns R.S. Photosensitivity associated with combined UVB and calcipotriene therapy // *Arch Dermatol.*— 1995.— 131.— P. 1305—1307.
46. Medrano E.E., Nordlund J.J. Successful culture of adult human melanocytes obtained from normal and vitiligo donors // *J. Invest. Dermatol.*— 1990.— 95.— P. 441—445.
47. Molin L. and the Calcipotriol-UVB study group. Does addition of topical Calcipotriol to UVB increase the risk of irritant reactions in psoriasis? // *Acta Derm. Venereol.*— 1997.— 77.— P. 401—402.
48. Molin L. Contact dermatitis after Calcipotriol and patch test evaluation // *Acta Derm. Venereol.*— 1996.— 76.— P. 163—164.
49. Morelli J.G., Yohn J.J., Zekman T., Norris D.A. Melanocyte movement in vitro: role of matrix protein and integrin receptors // *J. Invest. Dermatol.*— 1993.— 101.— P. 605—608.
50. Morrone A., Piccardo M., de Luca C. et al. Catecholamines and vitiligo // *Pigment. Cell. Res.*— 1992.— 5.— P. 65—69.
51. Ortonne J.P. Psoriasis: nouvelle modalite therapeutique par le Calcipotriol plus le dipropionate de betamethasone // *Nouv. Dermatol.*— 1994.— 13.— P. 746—751.
52. Parsad D., Saini R., Verna N. Combination of PUVAsoL and topical Calcipotriol in vitiligo // *Dermatol.*— 1998.— 197 (2).— P. 167—170.
53. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W. et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo // *Arch. Dermatol.*— 2004.— 140 (9).— P. 1065—1069.
54. Passi S., Grandinetti M., Maggio M. et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo // *Pigment. Cell. Res.*— 1998.— 11.— P. 81—85.
55. Patel D.C., Evans A.V., Hawk J.L.M. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2002.— 27.— P. 641—644.
56. Porter J., Hill-Beuf A., Lerner A., Nordlund J. Response to cosmetic disfigurement: patients with vitiligo // *Cutis.*— 1987.— 39 (6).— P. 493—494.
57. Prats Caelles I., Herranz Pinto P., de Ayala Casado E.L., de Lucas Laguna R. Focal hypertrichosis during topical Tacrolimus therapy for childhood vitiligo // *Pediatr. Dermatol.*— 2005.— 22 (1).— P. 86—87.
58. Sawada S., Suzuki G., Kawase Y., Takaku F. A novel immunosuppressive agent, FK-506. In vitro effects on the cloned T-cell activation // *J. Immunol.*— 1987.— 139.— P. 1797—1803.

59. Schallreuter K.U., Moore J., Wood J.M. et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.— 1999.— 4.— P. 91—96.

60. Schallreuter K.U., Pittelkow M.P. Defective calcium uptake in keratinocytes cell cultures from vitiligo skin // Arch. Dermatol. Res.— 1988.— 280.— P. 137—139.

61. Schallreuter K.U., Pittelkow M.R., Wood J.M. EF-hands calcium binding regulates the thioredoxin reductase/thioredoxin electron transfer in human keratinocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1989.— 162.— P. 1311—1316.

62. Schallreuter K.U., Wood J.M., Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo // J. Invest. Dermatol.— 1991.— 97.— P. 1081—1085.

63. Schallreuter K.U., Wood J.M., Lemke K.R., Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB-exposure: a case study on 33 patients // Dermatology.— 1995.— 190.— P. 223—229.

64. Schallreuter K.U., Wood J.M., Pittelkow M.R. et al. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin // Science.— 1994.— 263.— P. 1444—1446.

65. Silverberg N.B., Lin P., Travis L. et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— 51(5).— P. 760—766.

66. Srivastava G. Introduction: vitiligo update // Asian Clin. Dermatol.— 1994.— 1.— P. 1—4.

67. Tanghetti E.A. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patients series // Cutis.— 2003.— 71(2).— P. 158—162.

68. Tobin D.J., Swanson N.N., Pittelkow M.R. et al. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo // J. Pathol.— 2000.— 191.— P. 407—416.

69. Tocci M.J., Matkovich D.A., Collier K.A. et al. The immunosuppressant FK-506 inhibits expression of early T-cell activation genes // J. Immunol.— 1989.— 143.— P. 718—726.

70. Travis L.B., Silverberg N.B. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004.— 21(4).— P. 495—498.

71. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of Pimecrolimus cream on the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics*.— 2002.— 110(1).— P. 2—13.

72. Westerhof W. Vitiligo management update // *Skin Ther. Letter*.— 2000.— 5(6).— P. 1—5.

73. Yin M., Wheeler M.D., Connor H.D. et al. Cu/Zn superoxide dismutase gene attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat kidney // *J. Am. Soc. Nephrol*.— 2001.— 12.— P. 2691—2700.

74. Zhang Y., Wang J.Z., Wu Y.J., Li W.G. Anti-inflammatory effect of recombinant human superoxide dismutase in rats and mice and its mechanism // *Acta. Pharmacol. Sin*.— 2002.— 23(5).— P. 439—444.

75. Zhao R.Z., Chen X., Yao Q., Chen C. TNF-alpha induces interleukin-8 and endothelin-1 expression in human endothelial cells with different redox pathways // *Biochem. Biophys. Res. Commun*.— 2005.— 327(4).— P. 985—992.

ВІТИЛІГО: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ. НОВІТНІ ЕТІОЛОГІЧНО ОБГРУНТОВАНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ

К. Дієл, К.В. Коляденко, А.В. Кравченко

Вітиліго — набуте захворювання шкіри, яке характеризується хронічною прогресуючою втратою меланоцитів епідермісом та фолікулярним резервуаром.

Етіологія вітиліго є вивченою не повністю. Більшість теорій базуються на гіпотезах меланоцитарної деструкції (автоімунна, неврогенна та теорія порушення окислювально-відновлювального статусу), меланоцитарної інгібіції чи порушення адгезії меланоцитів.

Новітньою, нещодавно оприлюдненою теорією є меланоцитаргія, що поєднує в собі більшу частину даних про вітиліго, які накопичені до сьогодні. В роботі проводиться огляд нових можливостей терапії, які базуються на даних етіології, а саме: препаратів кальципотріолу, імуномодуляторів та каталази.

VITILIGO: WHERE DO WE STAND? NEW AETIOLOGY-BASED TREATMENTS

Ch. Diehl, E.V. Kolyadenko, A.V. Kravchenko

Vitiligo is an acquired skin disorder characterized by a chronic and progressive loss of melanocytes from the epidermis and follicular reservoir.

The aetiology of vitiligo is still poorly understood, and the major theories include melanocyte destruction (autoimmune, neural and impaired redox status) and melanocyte inhibition or defective adhesion.

A new theory was recently published, under the name of melanocytorrhagy, explaining most of the data currently accumulated about vitiligo.

In this review the new aetiology-based treatments, mainly topical calcipotriol, topical immunomodulators and topical catalase are discussed.