

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи:

УДК: 616.5-008.829.85.616.831.4

Шайматов Миржалол Жуллиевич

**Оптимизация патогенетической терапии витилиго у детей в
зависимости активности кожно-патологического процесса**

5A510108 – «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор Абдуллаев М.И.

ТАШКЕНТ 2018год

АННОТАЦИЯ

Витилиго - генетически обусловленный мультифакториальный хронический дерматоз, связанный с нарушением образования пигмента меланина в коже. По данным разных авторов, частота поражения витилиго варьирует от 0,14 до 8,8% всех кожных заболеваний и поражает 0,38-1,13% населения планеты. Болезнь может проявиться в любом возрасте, но в 70% случаев витилиго проявляется до 20 лет. Витилиго у детей в последнее десятилетие является актуальной проблемой не только в дерматологии, косметологии, но и в педиатрии.

Большинство практических врачей при лечении больных витилиго пользуются рекомендациями из прочитанных общих литератур, где при назначении фуранокумариновых препаратов и фототерапии не учитываются ни клинические формы, ни активность витилигинозного процесса. При такой тактике лечения кожно-патологический процесс в большинстве случаев ухудшается. Нами проведено анализ эффективности современных методов лечения у 98 детей больных витилиго в зависимости от активности кожно-патологического процесса.

На основании проведенных исследований на основании сопоставления анамнестических, клинических и показателей индекса VIDA разработана алгоритм для определения активности кожно-патологического процесса у детей больных витилиго. Впервые рекомендовано в практическую здравоохранению этиопатогенетически обоснованная терапия детей больных витилиго и разработано алгоритм тактики лечения этих больных, которая облегчает тактику ведения больных в определенной стадии заболевания, что снижает вероятные осложнения от лечения, предупреждает прогрессирования кожно-патологического процесса во время лечения.

ABSTRACT

Vitiligo is a genetically conditioned multifactorial chronic dermatosis associated with impaired melanin pigment formation in the skin. According to different authors, the incidence of vitiligo affects from 0.14 to 8.8% of all skin diseases and affects 0.38-1.13% of the world's population. The disease can occur at any age, but in 70% of cases, vitiligo manifests itself up to 20 years. Vitiligo in children in the last decade is an urgent problem not only in dermatology, cosmetology, but also in pediatrics.

Most practical doctors in the treatment of vitiligo patients use recommendations from the read general literature, where neither the clinical forms nor the activity of the vitiligo process are taken into account in the appointment of furanocoumarin preparations and phototherapy. With such tactics of treatment, the skin-pathological process in most cases worsens. We analyzed the effectiveness of modern methods of treatment in 98 children of vitiligo children, depending on the activity of the skin-pathological process.

Based on the conducted research, based on the comparison of the anamnestic, clinical and index indicators of VIDA, an algorithm was developed to determine the activity of the skin-pathological process in children of vitiligo patients. For the first time, ethiopathogenetically substantiated therapy of children of vitiligo patients was recommended in practical public health and an algorithm of treatment tactics for these patients was developed, which facilitates the management of patients at a certain stage of the disease, which reduces the probable complications of treatment, and prevents the progression of the skin-pathological process during treatment.

АННОТАЦИЯ

Витилиго - терида меланин пигменти хосил бўлишининг бузилиши билан боғлиқ мультифакториал сурункали дерматоз. Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра, барча тери касалликлари орасида витилигонинг учраши 0,14 - 8,8% ташкил қилади, дунё аҳолисинг 0,38-1,13% учрайди. Касаллик ҳар қандай ёшда ҳам юзага келиши мумкин, бироқ 70% ҳолатларда витилиго касаллиги 20 ёшгача намоён бўлади. Витилиго касаллиги инсон ҳаёти ва унинг саломатлиги учун хатарли эмас, бироқ жиддий косметик нуқсон бўлиб, аксарият ҳолларда организмдаги жиддий бузилишлардан далолат беради. Сўнги ўн йилликларда болалардаги витилиго касаллиги нафақат дерматология, косметология, балки педиатрияда ҳам долзарб муаммо бўлиб келмоқда.

Амалиётдаги шифокорларнинг аксарияти витилиго беморларни даволашда ўзлари ўқиган умумий адабиётлардаги тавсияларидан фойдаланадилар, ушбу адабиётларда фуранокумарин препаратларини ва фототерапияни қўллашда витилиго касаллигини на клиник шакллари ва на унинг фаоллиги инобатга олинмайди. Бундай даводан сўнг кўпчилик беморларда бор доғлар катталашиб, янгилари пайдо бўлиши кузатилади. Биз 98 нафар болаларда витилигони замонавий даволаш услубларини касалликни турли босқичларида самарадорлигини таҳлил қилдек.

Касаллик тарихини, клиник кўринишини ва VIDA индексини солиштириш ва таҳлил орқали болаларда витилиго касаллигини кечишида теридаги патологик жароёнинг фаоллигини аниқлаш учун алгоритм ишлаб чиқдик. Буни асосида соғлиқни сақлаш тизимига биринчи бор этиопатогенетик жихатидан асосланган витилиго касаллигини фаёоллигига асосланган даволаш алгоритми ишлаб чиқилди, бу эса амалий шифокорлар ишини витилиго беморларини олиб боришда анча енгиллаштиради, ва келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни камайтиради.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

Список условных обозначений	4
Введение	5
Глава I. Обзор литературы	11
1.1 Президент Республики Узбекистан Шавкат Мирзиёев 5 января 2017 года встретился с группой ведущих специалистов сферы здравоохранения.....	11
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе витилиго у детей	14
1.3. Дифференциальная диагностика витилиго с другими заболеваниями	19
1.4. Современные методы лечения витилиго	27
Выводы к главе I.....	35
Глава II. Материалы и методы исследования	36
2.1. Клиническая характеристика исследованных больных	36
2.2. Определение активности кожно-патологического процесса по индексу VIDA	41
2.3. Статистическая обработка полученных данных	41
Выводы к главе II.....	42
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	43
3.1. Определил на основании анамнестических, клинических и по индексу VIDA активность кожно-патологического процесса у детей больных витилиго.	43
Выводы к главе III.....	57
ГЛАВА IV. Корректирующая терапия витилиго у детей с	

учетом активности кожно-патологического процесса	58
4.1. Общие принципы системного и местного лечения детей больных витилиго.....	58
4.2. Эффективность различных методов лечения со стороны кожно-патологического процесса.....	65
Выводы к главе IV.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
ВЫВОДЫ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	75
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	76

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	- биологические препараты
ВПР	- Вес при рождении
ГСНФ	- Гипоталамический синдром нейротрофическая форма
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
КЛ	- клетка Лангерганса
МОС	- монооксигеназная система
МСГ	- меланостимулирующий гормон
П-крезол	- пара-крезол
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
Р	- статистическая достоверность
СД	- Систолическое давление
ТТГ	- тиротропный гормон, тиротропин
УФА	- ультрафиолетовые лучи длинноволновые
УФВ	- ультрафиолетовые лучи средневолновые
УФО	- ультрафиолетовое облучение
ФХТ	- фотохимиотерапия (ПУВА-терапия)
ЦНС	- центральная нервная система
CD16	- В-лимфоциты
CD22	- Т-киллеры
CD3	- Т-лимфоциты
CD4	- Т-супрессоры
CD8	- Т-хелперы
HLA	- Human Leukocyte Antigens
n	- дифференцированная численность группы
SH	- сульфгидрильная групп
VIDA	- Vitiligo Disease Activity

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Витилиго - это распространенное заболевание кожи, встречающееся во всех странах мира. В последние годы отмечается увеличение числа больных этим заболеванием как среди взрослых, так и среди детей [67, 188, 190]. Проведенные эпидемиологические исследования (2001-2003гг), сотрудниками научно-исследовательского института дерматологии и венерологии в различных областях республики Узбекистан, показали увеличение количества больных витилиго в 2,3 раза [16, 47, 106, 145]. Заболевание часто манифестируется в детском возрасте (50-73%) [32, 211], этим объясняется увеличение удельного веса детей больных витилиго в дерматологических отделениях.

В настоящее время витилиго рассматривается как мультифакториальное заболевание организма, вызываемое нарушением питания тканей и обмена веществ [9, 60, 87].

Изучению роли нервной системы [13, 15, 54, 87, 92, 160, 195], внутренних органов [8, 9, 34, 64, 139, 144], обмена веществ в том числе микроэлементов [5, 15, 98, 144], желудочно-кишечных дисбалансов [3], состояния желез внутренней секреции [17, 32, 41, 74, 102, 133, 170, 171, 178, 182] и системы иммунитета [9, 17, 21, 64, 76, 169] в патогенезе витилиго посвящены многочисленные работы [16, 44, 116, 144]. Однако полученные данные остаются противоречивыми [98, 143].

Частое сочетание витилиго с заболеваниями желез внутренней секреции позволило предположить участие последних в развитии заболевания при нарушении их функции [17, 32, 41, 74, 102, 133, 170, 171, 178]. Одним из основных гормонов, участвующих в пигментообразовании является меланин-стимулирующий гормона (МСГ) вырабатываемый гипофизом. Значению МСГ в этиологии и патогенезе витилиго посвящены многочисленные работы [7, 201]. Однако доказано, что введение этого

гормона внутрь и местно вызывает генерализованную пигментацию, при отсутствии особых объективных изменений в очагах депигментации [54, 59]. Нам известно, что гипофиз является одной из основных частей гипоталамуса. Функциональные и органические изменения со стороны этого жизненно важного органа не редко сопровождаются пигментными нарушениями со стороны кожи [153]. До сих пор причины дисхромий при гипоталамическом синдроме не установлены и не разработаны дифференциально-диагностические критерии с другими гипомеланозами.

На первый взгляд клиническая картина витилиго хорошо изучена и достаточно освещена в литературе и обычно не вызывает определенных трудностей в диагностике [60, 132, 140, 141, 152], но из-за недостаточных практических и теоретических знаний у практических врачей не редко наблюдаются диагностические ошибки. За витилиго часто принимают первичные или вторичные лейкодермы, появляющиеся при вторичном сифилисе, лепре, атопическом дерматите, псориазе, красной волчанке, склеродермии, очаговом нейродермите, парапсориазе, дискоидной красной волчанке, «болезни белых пятен», редкой разновидностью нейродермита – «депигментированном нейродермите», синдроме Блоха-Сульцбергера, гипомеланозе Ито, альбинизме и «пьебалдизме».

Известно, что прогнозировать при витилиго течение заболевания и эффективность лечения трудно. Это связано, во-первых с загадочностью этиологии и патогенеза заболевания, во-вторых с отсутствием общепринятых конкретных методов лечения, учитывающих распространенность и активность кожно-патологического процесса. При назначении больным «витилиго» однотипных методов лечения у одних больных наблюдаются хорошие положительные результаты, а у других кожно-патологический процесс не только не стабилизируется, а даже прогрессирует, не зависимо от распространённости и стадии заболевания. Эти факты говорят о том, что за «витилиго» принимаются другие заболевания, сопровождающиеся нарушением пигментации кожи.

На протяжении всей истории изучения витилиго проводились исследования, направленные на изучение взаимосвязи витилиго с другими заболеваниями человека (Ongenaе K. et al., 2003; Jabbour S.A., 2003). Все основные исследования в этом направлении шли тремя путями. Одни исследователи на основании выявления сочетаний витилиго с различными сопутствующими заболеваниями пытались трактовать его, как их следствие. Другие, наоборот, считали, что витилиго может провоцировать развитие того или иного заболевания (Goudie R.B. et al., 1979). Третьи изучали сопутствующие заболевания, как возможные факторы, провоцирующие начало заболевания и обуславливающие его дальнейшее течение. Наибольшее количество работ посвящено сочетанию витилиго с аутоиммунными заболеваниями (Morhenn V.B., 1997; Alkhateeb A. et al., 2003; Iacovelli P. Et al., 2005). Н. Hedstrand и соавт., (2001) отмечают, что витилиго часто является составной частью аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 1 – APS-1 (autoimmune polyendocrine syndrome type 1). Это и не удивительно, так как большинство аутоиммунных заболеваний имеют схожую генетическую основу и практически одинаковый патогенетический механизм.

Ведущим механизмом образования активных радикалов кислорода в организме является воздействие ультрафиолетового облучения (УФО). УФО-излучение является одним из экзогенных провоцирующих факторов развития витилиго. В умеренных дозах УФО-излучение обладает стимулирующим действием на меланогенез, проявляющимся в виде загара. Однако при увеличении интенсивности излучения возможно прямое повреждение меланоцитов, наряду с другими клетками кожи.

В связи с этим, фототерапия больных витилиго, в том числе у детей, при неумелом и необоснованном назначении может привести к ухудшению витилигинозного процесса.

Большинство практических врачей при лечении больных витилиго пользуются рекомендациями из прочитанных общих литератур, где при назначении фуранокумариновых препаратов и фототерапии не учитываются ни клинические формы, ни активность витилигинозного процесса. При такой тактике лечения кожно-патологический процесс в большинстве случаев ухудшается. При анализе 326 историй болезни детей витилиго было выяснено, что из них 172 ранее получали неоднократное лечение с фуранокумариновыми препаратами и УФО по месту жительства. Принцип общей и местной терапии у этих больных были почти одинаково. Из них у 145 (84,3%) в процессе лечения отмечалось ухудшение кожно-патологического процесса. Было уточнено, что у них до начала лечения кожно-патологический процесс находился в прогрессирующей стадии (согласно по индексу VIDA). У остальных (27 больных) до начала лечения последние 12 месяцев не заметили прогрессирования кожного процесса (стационарная стадия). У них, независимо от метода лечения наблюдалось улучшение кожно-патологического процесса в различной степени.

Как указывает, вышеуказанные литературные и наши клинические наблюдения о значении определения активности витилигинозного процесса до лечения. Доступном нам литературе мы не нашли, сведения о тактике введения больных детей витилиго в зависимости от активности кожно-патологического процесса.

Цель исследования: учитывая активность кожно-патологического процесса у детей больных витилиго разработать алгоритмы обследования и соответствующие методы лечения.

Задачи исследования:

1. На основании анамнестических, клинических и по индексу VIDA определит активность кожно-патологического процесса у детей больных витилиго.

2.Провести всестороннее клинико-лабораторные исследование детей больных витилиго с вовлечением смежных специалистов сопоставляя полученные результаты с активности кожно-патологического процесса.

3.Разработать комплексный дифференцированные методы лечения детей, больных витилиго с учетом активности кожно-патологического процесса и путем дифференцированного использования средств, нормализующих выявленные изменения со стороны изученных систем и органов

Материалы и методы исследования:

Сбор материала исследования планируется проводить в детском дерматологическом отделении клиники Таш.ПМИ, Ташкентском Областном КВД. Обследование больных будет проведено с использованием современных информативных клинических методов.

Научная новизна: Впервые на основании комплексного обследования и консультации смежных специалистов определена общий соматический статус детей больных витилиго и проведена анализ предполагаемых факторов приводящий к активации кожно-патологического процесса.

Впервые на основании сопоставления анамнестических, клинических и показателей индекса VIDA разработана алгоритм для определения активность кожно-патологического процесса у детей больных витилиго.

Впервые рекомендовано в практическую здравоохранению этиопатогенетически обоснованная терапия детей больных витилиго в зависимости от активности кожно-патологического процесса.

Теоретическая и практическая значимость: На основании анамнестических, клинических и показателей индекса VIDA разработана алгоритм для определения активность кожно-патологического процесса у детей больных витилиго, которая облегчает тактику ведения больных в определенной стадии заболевания, что снижает вероятные осложнения от

лечения, предупреждает прогрессирования кожно-патологического процесса во время лечения.

Материал исследования.

Основан на результатах клинического обследования 98 больных детей с витилиго в возрасте от 1 месяца до 18 лет, получивших лечение в поликлинике ТашОблКВД и поликлиническом отделе клинике ТашПМИ.

Методы исследования:

- параклинические (жалобы, анамнез)
- клинические
- изучение показателя индекса VIDA

Структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 92 стр. компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 6 рисунками и 13 таблицами и 1 диаграмма.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Президент Республики Узбекистан Шавкат Мирзиёев 5 января 2017 года встретился с группой ведущих специалистов сферы здравоохранения.

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев. В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения. Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан "Об охране здоровья граждан" гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах в направлениях кардиологии, хирургии, микрохирургии глаза, урологии, терапии и медицинской реабилитации, эндокринологии, пульмонологии и фтизиатрии, акушерства и гинекологии, дерматологии и венерологии, педиатрии и других. В этих медицинских учреждениях каждый год проводится около 50 тысяч высокотехнологичных сложных операций, более 600 тысячам пациентов оказываются амбулаторные услуги. В

результате актуальных научных исследований по более чем двадцати направлениям медицины разработано свыше 1000 лечебно-диагностических стандартов. всегда учиться

Но жизнь постоянно меняется, требования людей растут. Повысилась медицинская культура народа, увеличился спрос на получение медицинских услуг по самым новейшим методам. Прошли те времена, когда люди довольствовались лишь тем, что имеется. Это наряду со всеми сферами также непосредственно касается и медицины, сказал Президент нашей страны. Поэтому работники сферы должны осваивать самые передовые, современные достижения мировой медицины, методы лечения. Довольствоваться достигнутым – это серьезное препятствие на пути дальнейшего развития.

Шавкат Мирзиёев на своих предвыборных встречах особо подчеркивал необходимость вести прямой диалог с людьми, знать о волнующих граждан проблемах, выслушивать их мнения и предложения. Имеющиеся у населения актуальные проблемы в этом направлении также подтверждает и тот факт, что более 7 тысяч поступивших в виртуальную приемную Премьер-министра обращений касались именно сферы медицины.

Жителям некоторых отдаленных территорий для того, чтобы просто сдать анализ крови, приходится ехать в районный или областной центр. Президент нашей страны подробно остановился на предстоящей работе в этой сфере, ждущих своего решения проблемах. Было акцентировано внимание на вопросах, касающихся деятельности сельских врачебных пунктов. В настоящее время сельские врачебные пункты в достаточной степени оснащены средствами лабораторного анализа, диагностическими аппаратами для проведения первичного медицинского осмотра. Однако мы не можем отрицать тот факт, что недостаточно квалифицированных специалистов, умеющих пользоваться этой современной медицинской аппаратурой, а жителям некоторых отдаленных территорий для того, чтобы

просто сдать анализ крови, приходится ехать в районный или областной центр.

Кое-где медицинские осмотры проводятся формально, продолжил президент нашей страны. Нехватка квалифицированных специалистов в отдаленных регионах говорит о том, что предстоит еще многое сделать для решения кадрового вопроса. Сельские врачебные пункты должны работать круглосуточно. Для этого рядом с СВП необходимо построить дом для работающего в нем врача.

Принят ряд мер, направленных на повышение уровня оказания населению скорой медицинской помощи. Но мы не можем сказать, что сегодня наш народ удовлетворен качеством этой службы. Кардинальное изменение системы – веление времени.

На встрече была критически рассмотрена работа по исполнению постановления Президента Республики Узбекистан "О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" от 31 октября 2016 года. Необходимо организовать отдельные поликлиники для девушек и женщин, сказал глава нашего государства. Ведь рождение здорового поколения – хозяев нашего завтрашнего дня – во многом зависит от здоровья женщин. Немало ждущих своего решения вопросов касается и деятельности специализированных медицинских центров. Все действующие центры находятся в Ташкенте. Это создает неудобства для сельского населения. Специалисты специализированных медицинских центров должны выезжать в регионы и оказывать людям медицинские услуги на местах, проводить хирургические операции, отметил Президент нашей страны.

На встрече соответствующим лицам были даны конкретные поручения, касающиеся дальнейшего развития сферы здравоохранения, повышения на уровень международных стандартов качества оказываемых медицинских услуг, широкого внедрения передовых образовательных технологий в процесс подготовки молодых специалистов, дальнейшего расширения

сотрудничества с ведущими медицинскими центрами и учебными учреждениями мира, известными учеными и специалистами, и других актуальных вопросов.

1.2. Этиопатогенез, клиника и течение витилиго у детей

Среди дерматологических заболеваний, связанных с расстройством пигментации (дисхромий), наиболее часто встречается витилиго. Этим заболеванием страдает около 1% людей земного шара, что составляет 40 миллионов человек [30]. По данным НИИ дерматологии и венерологии Узбекистана количество больных витилиго за последние три года (1999-2001гг.) выросло в 2,3 раза, что составляет 28,5 больных на 100тыс. населения. По Республике в целом дисхромии составляют 21% всех кожных заболеваний, при этом на долю витилиго приходится 15,1%, тогда как в других странах этот показатель не превышает 3-4% [3]. Из общего числа заболевших дети составляют 26,4% [105] и этот показатель продолжает расти. Так например, среди больных, госпитализированных в детское дерматологическое отделение ТашПМИ удельный вес детей, больных витилиго за последние годы (1996-2005) вырос с 5,2% до 21,6 % [3].

Этому заболеванию подвержены все расы. Заболевание встречается как у женщин, так и мужчин в равной степени. В 70% случаев болезнь начинается до 20 лет [132]. Встречаются также случаи врожденного [57] и семейного витилиго [135]. Данные о большей распространенности витилиго среди некоторых этнических групп объясняются контрастом между белыми пятнами и темной кожей, а также социальными предрассудками в регионах Средней Азии [131], где до сих пор сохраняется негативное отношение к людям, имеющим белые пятна на теле, что определяет его не только научное, но и социальное значение .

В настоящее время витилиго считается мультифакториальным заболеванием [112]. Важная роль в его возникновении принадлежит

генетическим факторам [130]. Примерно у 40% больных есть данные о наличии заболевания в семейном анамнезе [29, 51], тип наследования при этом остается неоднородным. Существуют 2 типа наследования заболевания - аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное, при этом нельзя исключить и полигенный тип наследования. Описаны случаи витилиго у однойцевых близнецов [92]

Некоторые зарубежные авторы рассматривают витилиго как “кожный маркер внутренней болезни”, в первую очередь ахлоргидрии и пернициозной анемии, так как при витилиго частота этих нарушений резко повышается [5].

Доказано развитие витилиго при надпочечниковой недостаточности. Так, например, А.Ш.Ваисов [32] и соавт.(1988), изучая гипофизарно-надпочечниковую систему, определили у больных витилиго незначительное снижение функции щитовидной железы на фоне гиперфункции гипофиза, что может быть расценено как одно из патогенетических звеньев витилиго [31].

Одними из основных причин, приводящих к образованию депигментированных пятен являются повышенная активность симпатической нервной системы. У большинства больных начало заболевания совпадает с эмоциональным стрессом [160]. Но чаще витилиго само по себе способствует психоэмоциональным нарушениям вследствие косметических дефектов [9]. Выявлен четкий параллелизм между тяжестью течения, длительностью заболевания, распространением и активностью патологического процесса на коже и выраженностью психоэмоциональных расстройств [92]. Психические стрессы приводят к тому, что оценка состояния больных приобретает характер “значимых переживаний”, порождая состояние неопределенности [87].

При электронно-микроскопическом изучении кожи в очагах витилиго было доказано отсутствие меланоцитов в базальном слое эпидермиса и замещение его клетками Лангерганса [82]. В зоне поражения эти клетки составляют 17%, а в других зонах – менее 1%. В гиперхромной зоне содержится 15% меланоцитов, в нормальной зоне – 9%, в

депигментированной зоне – менее 1%. Известно, что клетки Лангерганса способны выделять массу биологически активных веществ: простагландины, катехоламины, лизоцим, интерферон, 3-й компонент комплемента (С3), лимфокины, а при повреждении – цитотоксические лизосомальные ферменты. Отмечены также деструктивные изменения в меланоцитах, клетках Лангерганса [96] и кератиноцитах по краю депигментации, а при иммунофлюоресцентных исследованиях – накопление С3 в базальном слое эпидермиса. Это дало основание предположить, что именно повышенная активность клеток Лангерганса является тем неблагоприятным для меланоцитов фактором, который, с одной стороны, способствует их гибели в очаге поражения, с другой - препятствует проникновению туда новых из окружающей здоровой кожи и волосяных фолликулов [35, 62].

Что же касается патогенеза заболевания, то он достаточно сложен и затрагивает почти все системы организма. Известны три основные гипотезы, объясняющие развитие витилиго: невральная, аутодеструктивная и аутоиммунная [143].

Отцом невральной гипотезы витилиго по праву считается Lerner A. Согласно невральной гипотезе, повышенное содержание ряда нейрхимических веществ (ацетилхолин, норадреналин, адреналин, диоксифенилаланиламин) вокруг пигментных клеток снижает продукцию меланина. Содержание в коже ацетилхолина регулирует фермент холинэстеразы. С возрастом ее уровень вокруг волосяных фолликулов снижается, что влечет за собой повышение местных концентраций ацетилхолина, обуславливая поседение волос. По аналогии допускается и возможность потери кожей пигмента при снижении содержания холинэстеразы в микроокружении пигментных клеток. Согласно этой гипотезе, получившей название радикаловой, метаболиты катехоламинов оказывают прямое цитотоксическое воздействие на меланоциты, связанное с наличием в их структуре фенольного кольца. Эти вещества легко окисляются, образуя токсичные семихиноны, хиноны, хиноновые радикалы,

оксарадикалы. В то же время допускается не прямое депигментирующее влияние метаболитов катехоламинов при условии, как и при первом варианте, избыточного выброса в кровь катехоламинов, что обычно имеет место при перевозбуждении вегетативной нервной системы.

Аутоцитотоксическую гипотезу связывают с деструктивным взаимодействием фенола и его дериватов на пигментные клетки [143]. Тирозин, исходный продукт синтеза меланина, субстрат фермента тирозиназы – фенольное производное с алкилкарбоксихлорной цепочкой в пара-положении к гидроксильной группе. Фенол, гидрохинон, тирозин, множество меланоцитотоксинов имеют сходную химическую структуру, что позволяет каждому из этих веществ быть субстратом для фермента тирозиназы. Гидрохиноны, обладающие обесцвечивающим свойством, используют для лечения гиперпигментации кожи. Предполагается наследственный характер повышенной чувствительности меланоцитов к фенолам [138].

По данным ряда авторов витилиго относится к аутоиммунным заболеваниям [17, 64, 80]. Основанием для этого служит связь витилиго с тиреоидитом Хашимото, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, аутоиммунной гемолитической анемией и надпочечниковой недостаточностью [19, 141]. При этом отмечается накопление в крови продуктов метаболизма фенолов. Группы этих веществ попадают в селезенку и лимфатические узлы, угнетая иммунокомпетентные клетки. Фрагменты метаболитов являются субстратом воздействия антимеланоцитарных антител, которые накапливаются при витилиго, участие которых в разрушении меланоцитов пока не выяснено. Предполагают связь возникновения витилиго с избирательным тканевым накоплением лимфоцитов, в том числе естественных киллеров, в ответ на меланоцитарные антигены, что способствует деструкции меланоцитов. У больных витилиго отмечается высокая активность естественных киллеров [47, 80, 139].

Отдельную группу составляет так называемое профессиональное или химическое витилиго [58] которое наблюдается у рабочих, контактирующих с паратретичным бутилфенолом [10, 12].

По выражению Ж.П.Гудзенко (1989): “Витилиго – это мультифакториальное заболевание всего организма, вызываемое нарушением питания тканей и обмена веществ. Появление белых пятен на коже – лишь следствие, наиболее заметный внешний сигнал о внутреннем сбое.” Подобные нарушения обмена могут проявиться в виде аллергодерматозов, сочетанных хронических заболеваний пищеварительной системы, различных пневмопатий либо “выплывают” прогрессирующей близорукостью, облысением, псориазом, ацетонемической рвотой, кишечным дисбактериозом, нарушениями со стороны ЦНС [46].

В следствии причин, о которых упоминалось выше, затрагиваются процессы расщепления пищи и усвоения питательных веществ. Их переваривание оказывается неполным: вместо требуемого нашему организму определенного количества аминокислот образуется лишь их часть, вместо остального – более грубые вещества белковой природы, которые не усваиваются. Это дезорганизует процессы метаболизма аминокислот в печени, что в свою очередь ведет к накоплению аммиака. А его избыток токсичен. Особенно чувствительны к аммиаку клетки ЦНС, регулирующие деятельность всего организма и, в частности, отвечающей за образование пигмента, защищающего нашу кожу [179]. Глютаминовая кислота, которую вырабатывает организм в повышенных количествах для компенсации аммиачного отравления ЦНС, действует возбуждающе. Соответственно нарастает интоксикация, усиливается нервная возбудимость. Нередко больному кажется, что его обижают, даже незначительные события могут вызвать неадекватную реакцию либо, напротив, депрессию [87].

Таким образом, на основании выше приведенных литературных данных можно заключить, что несмотря на достаточную освещенность проблемы, посвященной вопросам этиологии и патогенеза витилиго,

проведенные исследования ещё требуют дальнейшего углубленного изучения, а некоторые вопросы до настоящего времени остаются дискуссионными или даже открытыми.

1.3. Дифференциальная диагностика витилиго с другими заболеваниями

На первый взгляд клиническая картина витилиго хорошо изучена и достаточно освещена в литературе и обычно не вызывает трудностей в диагностике [60, 141, 132, 140, 152, 166]. В практике не редко другие гипомеланозы принимают за витилиго, поэтому от однотипного лечения у одного больного наблюдается клиническое выздоровление, а у другого ухудшение кожно-патологического процесса, поэтому прогнозировать заболевание невозможно [60, 140]. Все заболевания, при которых на коже помимо прочих клинических проявлений могут наблюдаться обесцвеченные пятна, можно разделить на две группы – первичные и вторичные гипомеланозы [190]. Ко вторичным или приобретенным, гипомеланозам относятся де- и гипопигментированные пятна, остающиеся после разрешения тех или иных высыпаний (папулезных, бугорковых, уртикарных, гнойничковых, лихенизации и др.) при ряде воспалительных дерматозов различного происхождения есть в данном случае дисхромия выступает как вторичное, остаточное явление. В свою очередь, вторично-приобретенные гипомеланозы можно разделить на возникающие: после инфекционных дерматозов и после неинфекционных воспалительных дерматозов. В дерматологической практике чаще всего приходится дифференцировать витилиго со вторичными лейкодермами, которые оставляют после себя инфекционные дерматозы. Например, отрубевидный лишай – является наиболее частым предметом дифференциальной диагностики с витилиго. Легко спутать вторичную лейкодерму, появляющуюся после разрешения грибкового процесса, причем как клинически, так и с помощью патоморфологических исследований. В данном случае в пятнах отсутствуют

и возбудитель болезни, и шелушение, и пигмент меланин, и даже нормальные меланоциты. Очень распространенное заболевание, которое нужно дифференцировать с витилиго – простой лишай. На коже лица, реже шеи и верхней части туловища и плеч появляются увеличивающиеся в размерах округлые пятна розового или белого цвета, с муковидным шелушением на поверхности. Под влиянием солнечных лучей процесс на коже регрессирует, оставляя после себя гипопигментированные пятна, которые и приходится дифференцировать с витилиго. Подходы тут аналогичны таковым как и при предыдущем заболевании, т. е. анализ должен идти только на клиническом уровне.

Кроме выше изложенных дерматозов, существуют более заразные и тяжелые инфекционные заболевания, правильная дифференциальная диагностика которых необходима по социальным показаниям. Это касается прежде всего таких инфекций, как сифилис. При первичном обращении к врачу больных сифилисом также могут возникнуть диагностические трудности. В основе патологических изменений при сифилитической лейкодерме лежат нейротрофические нарушения, вызванные поражением нервной системы сифилитической инфекцией или ее токсинами. Сифилитическая лейкодерма обычно сочетается с другими проявлениями вторичного рецидивного сифилиса (розеолезная или папулезная сыпь на коже и слизистых, наличие широких кандилом, сифилитическое облысение и др.) и сопровождается положительными серологическими реакциями.

Депигментированные пятна чаще наблюдаются при недифференцированном типе лепры, реже – при туберкулоидном и крайне редко – при лепроматозном. От витилигинозных высыпания отличаются местом возникновения, локализацией, выпадением волос на пятнах и, главное, наличием прогрессирующей анестезии после кратковременной фазы гиперстезии, отсутствием потоотделения, а также обязательным присутствием на коже других лепрозных проявлений [128].

Из многочисленных воспалительных дерматозов чаще всего вторичные гипопигментации наблюдаются при atopическом дерматите [22], псориазе, красной волчанке, склеродермии, очаговом нейродермите и парапсориазе. При псориазе гипохромные пятна могут остаться на месте специфических высыпаний (папул, бляшек) после их обратного развития. Это происходит в результате того, что большая часть попадающих на кожу ультрафиолетовых лучей задерживается роговыми чешуйками разрыхленного эпидермиса и не доходит до меланоцитов. Дифференциальную диагностику облегчает то, что депигментированные пятна имеются одновременно со свежими узелковыми, характерными для параспориоза элементами. Депигментация является одним из симптомов при дискоидной форме хронической красной волчанки. Наблюдается она в третьей стадии патологического процесса, когда из центра очага поражения возникает, а затем центробежно распространяется гладкий, нежный и полностью лишенный пигмента рубец. Отличить данную вторичную гипохромию от витилиго не составляет трудностей, именно по наличию рубца. Из всех форм склеродермии дифференциальной диагностике с витилиго может требовать только одна – «болезнь белых пятен». Высыпания при этом располагаются на шее, верхних отделах груди, плеч, половых органах, реже – спине, животе, бедрах и любых других местах. Высыпания, в сущности, представляют собой бляшечную склеродермию в миниатюре, со всеми характерными для нее симптомами – отечной эритемой свежих элементов, лиловой каймой вокруг прогрессирующих старых очагов, их уплотнением и т. п. Иногда приходится дифференцировать с витилиго достаточно редкую разновидность нейродермита – «депигментированный нейродермит». После излечения нейродермита нормальная пигментация кожи постепенно самопроизвольно восстанавливается, еще быстрее – от ультрафиолетового облучения.

Имеются заболевания, как было выше указано, когда очаги депигментации являются первичными клиническими проявлениями. Причем часто единственными, хотя возможно сочетание и с другими симптомами.

Всю эту патологию можно разделить на врожденную и идиопатическую. К первичным гипомеланозам относятся те у которых депигментация, как и при витилиго, появляется первым признаком. Среди них выделяют наследственные и врожденные. Из наследственных гипомеланозов следует особо выделить «альбинизм» и «пьебалдизм» поскольку большинство синдромов, требующих дифференциации от витилиго, включают одну из этих патологий. Клинически альбинизм проявляется молочно-белой кожей, серебристо-белыми волосами и розовыми глазами. У альбиносов из-за отсутствия в радужке и глазном дне возможны различные патологические глазные симптомы – светобоязнь, нистагм, снижение остроты зрения, цветовая слепота, ретинит, косоглазие. Пьебалдизм – это врожденная лейкодермия с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется наличием депигментированных витилигоподобных пятен, гиперпигментированных вкраплений и белой пряди волос на голове. Процесс появляется белым пятном на лбу, затем происходит обесцвечивание волос по средней линии. Далее депигментированные пятна выявляются и в других местах, чаще на коже живота с переходом на грудь и спину, исключая среднюю линию, на коже предплечий, ног. Кроме того, наблюдается вовлечение в процесс слизистых оболочек. Характерным является наличие неравномерно (нормально- и гипер-) пигментированных участков размером до 1 см в диаметре внутри белых пятен. Наблюдается депигментация бровей и ресниц.

Недержание пигмента или синдром Блоха-Сульцбергера [134] – редкое мезоэктодермальное заболевание, характеризующиеся поражением кожи, нервной системы, глаз, скелета, реже других органов. В большинстве случаев наследуется Х-сцепленно доминантно с внутриутробной гибелью плодов мужского пола, в связи с чем встречается исключительно у женщин. Для клинической картины дерматоза характерна стадийность изменений на коже, хотя она наблюдается всегда. Происходит смена воспалительных (везикулезно-буллезных), веррукозно-гиперкератотических изменений,

гипер- и депигментации, атрофии и склероза. Пятна на коже располагаются линейно, в виде причудливых фигур, преимущественно на боковых поверхностях туловища и сгибательной поверхности конечностей. В стадии депигментации клиническая картина не отличается от гипомеланоза Ито, рассматриваемого некоторыми авторами как вариант недержания пигмента, наследуемого аутосомно-доминантно. Помимо кожных изменений у большинства больных имеется патология нервной системы (судорги, умственная отсталость, двигательные нарушения, спастический паралич, гидроцефалия и др.), глаз (страбизм, нистагм, отслойка сетчатки, катаракта, экссудативный хориоретинит, папиллит, атрофия глазного нерва и др.), дистрофии волос, зубов, ногтей, аномалии скелета и внутренних органов.

Гипомеланоз Ито в 2,5 раза чаще встречается у женщин. Примерно у 3/4 больных обнаруживается поражение ЦНС, глаз, волос, зубов, мышечно-скелетной системы, внутренних органов, нередко наблюдается отставание в умственном развитии, возможны судороги. Пятна появляются сразу после рождения, в младенчестве или раннем детстве [197].

На протяжении всей истории изучения витилиго проводились исследования, направленные на изучение взаимосвязи витилиго с другими заболеваниями человека (Ongenaе K. et al., 2003; Jabbour S.A., 2003). Все основные исследования в этом направлении шли тремя путями. Одни исследователи на основании выявления сочетаний витилиго с различными сопутствующими заболеваниями пытались трактовать его, как их следствие. Другие, наоборот, считали, что витилиго может провоцировать развитие того или иного заболевания (Goudie R.B. et al., 1979). Третьи изучали сопутствующие заболевания, как возможные факторы, провоцирующие начало заболевания и обуславливающие его дальнейшее течение. Наибольшее количество работ посвящено сочетанию витилиго с аутоиммунными заболеваниями (Morhenn V.B., 1997; Alkhateeb A. et al., 2003; Iacovelli P. Et al., 2005). Н. Hedstrand и соавт., (2001) отмечают, что витилиго часто является составной частью аутоиммунного

полиэндокринного синдрома типа 1 – APS-1 (autoimmune polyendocrine syndrome type 1). Это и не удивительно, так как большинство аутоиммунных заболеваний имеют схожую генетическую основу и практически одинаковый патогенетический механизм.

Ведущим механизмом образования активных радикалов кислорода в организме является воздействие ультрафиолетового облучения (УФО). УФО-излучение является одним из экзогенных провоцирующих факторов развития витилиго. В умеренных дозах УФО-излучение обладает стимулирующим действием на меланогенез, проявляющимся в виде загара. Однако при увеличении интенсивности излучения возможно прямое повреждение меланоцитов, наряду с другими клетками кожи.

Клиническая картина дисхромии, в том числе и витилиго хорошо изучена и описана в литературе и не вызывает трудностей в диагностике [75, 139, 171, 183, 195]. Несмотря на это, до настоящего времени отсутствует общепринятая классификация нарушений пигментаций кожи.

При диагностике витилиго более совершенной считается классификация предложенной D.V. Mosher et al. (1979), которая чаще и используется на практике. Согласно этой классификации, различают локализованные и генерализованные клинические формы витилиго. Первая группа себя включает фокальную, сегментарную и слизистую формы. Вторая группа объединяет вульгарную, универсальную и акрофациальную формы витилиго. Кроме этого, ещё различают форму - невус Сеттона, когда депигментированное пятно располагается вокруг гиперпигментированных родимых пятен.

На основании многолетних наблюдений детей больных витилиго, Шодиевым Х.К. и Абдуллаевым М.И. была предложена рабочая классификация витилиго у детей (Табл 1.1). За основу ее взята классификация Mosher D.V. et al. (1979) Согласно предложенной рабочей классификации выделено локализованная (ограниченную),

диссеминированная, генерализованная форма и болезнь Сэттона. В локализованную форму включено фокальную (наличие депигментированных очагов в одной или нескольких областях, общая площадь поражения не превышающая 3% поверхности кожи), сегментарную (наличие пятен в области нервных сплетений или по ходу нерва). Диссеминированная форма характеризовалась наличием нескольких депигментированных пятен в различных участках кожного покрова, общая площадь поражения обычно составляет от 3 до 10% поверхности кожи. Генерализованной форме витилиго свойственно наличие множественных гипо- и депигментированных пятен, напоминающих вид географической карты, охватывая более 10% поверхности кожного покрова. В течении кожно-патологического процесса выделяли торпидное (пятна с момента появления до обращения к врачу не претерпевают изменения); медленно-прогрессирующее [временами (в основном весной) имеющиеся депигментированные очаги расширяются, последовательно один за другим появляются новые де- и гипопигментированные пятна]; и быстро прогрессирующее (за короткое время появляются множественные де- и гипопигментированные пятна (171). Активность кожного процесса во время осмотра определяли согласно рекомендации М. Njoo (1999 г.) по индексу VIDA по 6 бальной шкале (см. под главу 2.2).

Таблица 1

Рабочая классификация витилиго у детей

Клинические формы витилиго	Течение кожно-патологического процесса	Степень актив-ти кож.пат. процесса (по индексу VIDA)
1. Локализованная: а)фокальная б)сегментарная	1.Торпидное течение 2.Медленно-прогрессирующее течение	1. Прогрессирующая (активная) стадия. 2. Стационарная

2.Диссеминированная 3.Генерализованная 4.Типа болезни Сэттона	3.Быстро-прогрессирующее течение	(стабильная) стадия
--	-------------------------------------	------------------------

Преимуществом классификации, в отличие от других ранее предложенных, (Mosher D.V. et all. 1979., Lerner A.V.1959, Ortonne J.P., Mosher D. (1983) является: во-первых, при оценке клинической картины витилиго у детей учтены возрастные периоды их жизни во взаимосвязи с клинической формой заболевания; во- вторых, учтены активность кожно-патологического процесса по индексу VIDA (Vitiligo Disease Activity). До сих пор нет единого мнения об оценке активности витилиго, в то время как данный критерий имеет большое значение при выборе метода терапии витилиго. Так, за рубежом одним из условий применения трансплантационных методов лечения при витилиго является только стабильное состояние кожно-патологического процесса. Исследователи по-разному характеризуют активность витилиго. Среди них, самым совершенным по определению активности витилиго является рекомендации M. Njoo (1999) индекс VIDA по 6 бальной шкале.

Интерпретация диагноза, учитывая клинические формы, тяжесть течения и активность кожно-патологического процесса, способствует клиницисту более полному пониманию заболевания, что имеет немаловажное значение при определении тактики лечения в каждом конкретном случае.

Таким образом, на основании вышеприведенных литературных данных можно заключить, что несмотря на достаточную обширность литературных данных, посвященных вопросам этиологии и патогенеза витилиго, проведенные исследования ещё требуют дальнейшего углубленного изучения, а некоторые вопросы до настоящего времени остаются дискуссионными или даже открытыми. Практически не изучено тактика

ведения детей больных витилиго в зависимости от активности кожно-патологического процесса и принципы фототерапии этих больных что, при неумелом и необоснованном назначении может привести к ухудшению витилигинозного процесса.

1.4.Современные методы лечения витилиго.

Трудности лечения витилиго обуславливают неясность этиологии и патогенеза, упорное и хроническое течение, а в ряде случаев склонность к распространению процесса. До настоящего времени лечение этого вида расстройства пигментации представляет собой весьма сложную задачу. Как указывалось ранее, достижение выздоровления при лечении витилиго возможно только при использовании комплекса терапевтических, оздоровительных и профилактических мероприятий [84, 110].

Существуют два принципиально противоположных метода лечения витилиго, направленных на создание однотипной пигментации кожи. Суть первого метода заключается в обесцвечивании небольших нормально пигментированных участков кожи, расположенных на фоне сплошной депигментации. Второй метод более распространен и направлен на применение различных косметических средств для закрытия дефекта окраски кожи или усиления пигментообразования [91].

В настоящее время активно изучается и совершенствуется метод основанный на фотосенсибилизации организма с последующим УФ – облучением [11, 29, 40, 83].

Фотохимиотерапия известна с глубокой древности. Еще Авиценна лечил некоторые кожные заболевания натиранием очагов поражения листьями инжира на солнце. В Индии с этой целью использовались семена *Psovalea covilifolia* внутрь и наружно. В 1947 году египетские химики Фама и Абу-Шади из плодов растения Амми выделили три активных соединения, представляющие собой дериваты псоралена: аммоидин (8-метоксипсорален),

аммидин (8-изоаминоксипсорален) и маюдин или бергаптен (5-метоксипсорален). Первая публикация по применению аммоидина при лечении больных витилиго принадлежит египетскому дерматологу Эл-Мефти. Препарат назначался внутрь по 50 мг в день и наружно в виде 10% спиртового раствора с последующим облучением солнечными лучами [192].

До начала лечения больные должны быть обследованы на наличие сопутствующих заболеваний (ЛОР-органов, печени, ЖКТ, нервной системы, глистной инвазии и др.). При выявлении той или иной патологии больной должен получить лечение у соответствующего специалиста до начала противовитилигинозной терапии [186]. Кроме того, особое внимание уделяется активности кожно-патологического процесса, так как при склонности к распространению процесса фуранокумариновые препараты не назначают. В таких случаях после обследования у больных ликвидируются выявленные сопутствующие заболевания, назначаются гепатопротекторы, витамины, особенно группы В, пантотенат кальция, седативные препараты, эубиотики, антигистаминные препараты, ферменты [84].

Целесообразность применения УФО обусловлена способностью данного воздействия одновременно, с одной стороны, угнетать активность клеточного иммунитета в коже, а с другой – стимулировать пигментные клетки. Однако, как показали разработки ученых и практика, получение данных эффектов в максимальном выражении достигается при сочетанном воздействии на кожу ультрафиолетовых лучей и медикаментозных препаратов общего или местного действия [114], т.е. фотохимиотерапии, включающей обычно 2 фактора – УФО и фуранокумарины, 3-й обязательный компонент – антиоксидант.

Главным корректирующим эффектом при фототерапии витилиго является оказание сильного ингибирующего действия на внутриэпидермальных макрофаги. Ранее было установлено, что при УФО наряду со стимуляцией меланогенеза и пролиферацией меланоцитов происходит уменьшение числа внутриэпидермальных макрофагов, особенно

после длинноволнового облучения (UVA). При этом, как показали S. Perry и M. Greene, уменьшается не только количество клеток Лангерганса, но и теряются их наиболее важные функции, например способность представлять антигены, что ведет к существенному снижению функциональной активности кожи в реакциях контактной гиперчувствительности. В качестве непосредственного агента, повреждающего внутриэпидермальные макрофаги при ультрафиолетовой радиации, представляются продукты перекисного окисления [15]. Причем подобное действие оказывают средневолновые UVB и UVA-лучи.

Во-вторых, было доказано, что ультрафиолет, особенно его средневолновый UVB-спектр, не только подавляет функцию лимфоцитов, но может и разрушать их. Более того, по мнению T. Shiohara, при УФО функция лимфоцитов нарушается также благодаря удалению из эпидермиса работающих в кооперации с ними макрофагов. И, наконец, в последние годы получено подтверждение того, что UVA-облучение может в определенной степени инактивировать и тканевые базофилы.

Все эти механизмы ингибирующего воздействия ультрафиолета на иммунокомпетентные клетки кожи представляются весьма положительными и необходимыми для снижения повышенной активности клеточного иммунитета, имеющейся при витилиго. Но главное нельзя забывать о том, что УФО является стимулятором меланогенеза только в умеренных дозах. При резком же ее возрастании солнечная радиация может повреждать наряду с другими клетками и меланоциты, не успевшие защититься пигментным экраном. Поскольку при витилиго такого экрана нет, то фототерапия должна быть не только эффективной, но и щадящей. В результате этой процедуры активизируется процесс меланообразования в пигментных клетках кожи [11].

Однако, для того чтобы восстановить в коже исходное количество эпидермальных меланоцитов, одних только вышеуказанных положительных изменений недостаточно. Требуется также стимулировать размножение пигментных клеток и их миграцию в обесцвеченный эпидермис для

заполнения пустующей клеточной ниши и полного восстановления системы эпидермального меланогенеза, а это гораздо более сложная задача. Ибо известно, что при витилиго пигментные клетки в эпидермисе в лучшем случае повреждены (на ранних этапах болезни), а в худшем – вообще полностью отсутствуют, что накладывает свой отпечаток на обоснование схемы фототерапии витилиго. Выбор того или иного варианта УФО проводится в зависимости от клинических особенностей витилиго, наличия показаний и противопоказаний, а также имеющейся аппаратуры. Но в любом случае наиболее оптимальным для лечения витилиго является использование портативных ультрафиолетовых облучателей в домашних условиях и естественная инсоляция [83].

Из наиболее часто встречающихся побочных реакций в процессе фототерапии витилиго следует отметить некоторое утолщение кожи в очагах депигментации, которая может возникнуть по мере увеличения сроков лечения, сухость, шелушение кожи. Главное осложнение при УФО – ожог кожи или лучевой дерматит [97]. Он возникает только при передозировке лучевой энергии при неправильном определении МЭД или несоблюдении ее или других параметров и условий лечебной схемы [108].

После стабилизации кожно-патологического процесса в комплекс лечения обязательно должны входить фуранокумариновые препараты внутрь или наружно в зависимости от распространенности процесса. Механизм их действия таков: под действием квантов ультрафиолета они окисляются и становятся способными соединяться с некоторыми биохимическими компонентами клеток и тканей с образованием фотоаддитивных структур, а также оказывать разнообразное фотодинамическое воздействие на окружающие клеточные элементы эпидермиса и дермы. Из иных следствий фотодинамических реакций следует выделить цитотоксические эффекты против лимфоцитов и лейкоцитов, циркулирующих в поверхностных сосудах кожи. Фотодинамические реакции, естественно, этим механизмом не ограничиваются, но они требуют более тщательного изучения, в том числе и

механизмы их стимулирующего влияния на фолликулярные меланоциты при витилиго [79].

Внутри “фотосенсибилизаторы” употребляют за 2 ч до облучения. Для уменьшения возможных побочных явлений со стороны желудка таблетки принимают или во время, или сразу после еды, запивая молоком. Разовая доза препарата в данном случае уменьшена до 0,3 мг/кг массы тела (т.е. в 2 раза по сравнению с таковой при псориазе), что является важной особенностью схемы лечения витилиго. При введении препаратов per os фурукумарины попадают в кожу с кровью через 2-3 часа и на небольшой срок кумулируются в тканях в зоне расположения капиллярной сети и мелких посткапиллярных вену. Таким образом, там происходит гистогематический обмен между тканями кожи и кровью. После чего их концентрация постепенно, но достаточно быстро падает. Полное очищение кожи происходит через 5-6 часов, а окончательное выведение из организма – через 7-8 часов. При местном, т.е. непосредственно на кожу, нанесении “фотосенсибилизаторов” механизм доставки препарата в необходимые структуры, понятно, существенно отличается от энтерального. Фурукумарины должны проникнуть через эпидермис в кожу на нужную глубину, и эффективность, направленность фотодинамических реакций здесь во многом зависят от растворимости, лекарственной формы препарата и проникающей способности носителя. Известно, что все фурукумарины легко растворимы в хлороформе, мало растворимы в спирте и практически нерастворимы в воде. Исходя из этого, абсолютно бессмысленно употреблять их в водных суспензиях или гелях, а также препаратах на жировой основе – мазях, кремах. Использовать их для местного введения можно только в виде спиртовых растворов, да еще с кондуктором диметилсульфоксидом (ДМСО), являющимся универсальным раствором [94].

Выбор же лекарственной формы (общего или местного действия) проводится в зависимости от активности кожно-патологического процесса. При единичных очагах депигментации небольших размеров независимо от

локализации лучше использовать препараты наружного действия. При умеренном или распространенном витилиго, когда трудно обеспечить равномерное нанесение на пораженные участки препарата местного действия, более целесообразно употреблять таблетированные препараты, если, конечно, для этого нет противопоказаний. Согласно P.Grimes, локальную фотохимиотерапию рекомендуется проводить больным с общей площадью депигментации менее 20%. По имеющимся наблюдениям из побочных явлений при фотохимиотерапии чаще всего наблюдаются: легкий зуд, преходящая тошнота, боли в желудке, генерализованная эритема, сильный зуд, головные боли и др. [18, 40] При наличии противопоказаний для приема препаратов внутрь и невозможности применять их местно из-за значительной распространенности процесса на коже, можно проводить облучение только с альфа-токоферолом.

Как показал разбор механизмов действия фотохимиотерапии при витилиго, они являются наиболее эффективным способом коррекции нарушений клеточного иммунитета и стимуляции меланоцитов в коже. Однако помимо положительного лечебного действия она оказывает на кожу и неблагоприятные эффекты, прежде всего, вызывая деструктивные и воспалительные изменения. Присоединение фуранокумаринов к УФО усиливает не только лечебный эффект, но и воспалительный ответ облученной кожи. Применение МЭД УФО, подобранных с учетом типа кожи, легко контролируемых, позволяет без осложнений добиваться положительного эффекта у большинства больных [122]. Использование альфа-токоферола позволяет в пределах МЭД в 1,5-2 раза увеличить экспозицию, мощность ультрафиолетового воздействия на фолликулярные меланоциты, а соответственно, их стимуляцию и ответную реакцию в виде выработки пигмента и размножения клеток. В последние годы с целью усиления терапевтического эффекта ФХТ дополнительно назначают глицерам, этимизол, кортикотропин, иммуномодуляторы и другие препараты. В результате такого лечения происходит сокращение

продолжительности лечебного курса, значительно снижается доза УФ облучения. А.Ш Ваисов при лечении больных использовал ФХТ в сочетании с глицерамом, который обладает стимулирующим действием на функцию коры надпочечников [32] и мелагенином (50% раствором плаценты) [33].

Использование аниоксидантов – одного из обязательных компонентов лечения витилиго, при ультрафиолетовой терапии, было доказано в конце 70-х годов отечественными биофизиками А.Я.Потапенко и Д.И.Рощупкиным. Ими было доказано, что в силу своей антиоксидантной активности препараты данной группы блокируют окисление образующихся в коже продуктов послелучевой деструкции [119].

Большое значение в терапии и особенно в предупреждении появления новых витилигинозных очагов придает насыщению организма витаминами, в первую очередь группы В. К положительным клиническим результатам привело лечение больных витилиго псораленом и псобераном в сочетании с витамином С, витаминами группы В, РР, солями меди [144].

Большое значение при лечении витилиго следует уделять лечебным мероприятиям, направленным на коррекцию психовегетативных расстройств у таких больных [97]. О необходимости такого лечения свидетельствуют комплексные исследования по изучению психологического статуса у больных витилиго с помощью стандартизированного многофакторного метода исследования личности и состояния вегетативного тонуса на базе Московского НИИ косметологии. Соответственно подобранные препараты (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, симпатолитики) оказывали легкое коррегирующее действие и могли применяться длительное время без ущерба для организма, это соннапакс, азафен, рудотель, допегит и др. Назначение психовегетативных коррегирующих воздействий на фоне проводимой фотохимеотерапии увеличивало площадь репигментации пятен в среднем на 20%, а при одновременном начале психовегетативной коррекции и фотохимеотерапии репигментация была более выраженной (свыше 50% репигментированных пятен) и достигалась в среднем вдвое быстрее [90].

Одна из новых методик лечения витилиго – микроволновая резонансная терапия. С ее помощью удается помочь примерно половине пациентов. Лучше всего откликаются на лечение дети и молодые люди. У них меньше сопутствующих заболеваний, выше скорость обменных процессов. Важно, что результат лечения виден через 2-3 сеанса. Сначала появляется зона повышенной пигментации вокруг пятен [173].

Нередко используется иглорефлексотерапия в сочетании с обычной фотохимиотерапией [42, 95] или с биоуправляемой лазерной терапией [129, 137], что также ускоряет лечебный эффект и повышает его стабильность.

Стоит также упомянуть о методе трансплантации тканей при лечении непрогрессирующих форм витилиго. При этом используется рекомбинированная человеческая/свиная кожа. После применения этой методики пигментация возобновляется в 65-80% объема трансплантированного участка [161].

Используется также декоративная маскировка витилигинозных пятен с помощью различных средств, например, дигидрооксиацетона (Goldman L. 1960), который вызывает на коже светло-коричневое окрашивание в течении 5-10 дней [198, 25] или дермабразия [168].

Нередко используется метод депигментации при универсальном витилиго посредством криотерапии. Полная репигментация достигается после 150 сеансов ПУВА-терапии [67].

В настоящее время актуальным стало применение иммуномодуляторов: tacrolimus (протоник) и pimecrolimus (элидел) [14], которые связываются со своими рецепторами, находящимися в цитоплазме Т-лимфоцита-макрофиллином-12. Данный образованный комплекс макрофиллин ингибирует кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин, блокируя транскрипцию ранних цитокинов, tacrolimus и pimecrolimus подавляют активацию Т-лимфоцитов, что приводит к высвобождению из Т-лимфоцитов воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и гамма интерферона и др. Препараты используются местно 2 раза в день в

течении 3 месяцев, далее после месячного перерыва при необходимости препарат используется вновь [198].

Вывод к главе 1.

Таким образом, на основании выше изложенного можно заключить что, до настоящего времени нет достаточно эффективных, этиопатогенетически обоснованных методов лечения витилиго, нередко в процессе лечения наблюдается ухудшение кожного процесса в виде увеличения имевшихся пятен и появление новых очагов депигментации. Наблюдение показывает что, ухудшение кожного процесса основном наблюдается у больных получавших фототерапию в прогрессирующей стадии витилиго. В связи с этим разработка эффективных методов лечения детей больных витилиго с учетом активности кожно-патологического процесса и сопутствующих заболеваний имеет немаловажное практическое значение.

Глава II. Клиническая характеристика и методы исследования больных

2.1. Клиническая характеристика исследованных больных

Исследования проводились в течение 2015-2018 года на базе отделения детской дерматологии клиники ТашПМИ, ТашОблКВД а также в клинической лаборатории “Диамед”.

Под нашим наблюдением находилось 98 детей больных витилиго в возрасте от 5 месяцев до 18 лет включительно. Среди них мальчиков было 46 (46,9%), девочек -52 (53,1%). По возрасту дети распределялись следующим образом: до 1года было 3 (3,1%) детей, от 1 до 3 лет –11 (11,2%), от 3 до 7 лет – 21 (21,4%), от 7 до 11 лет - 37 (37,8%) и от 11 до 18 лет было 26 (26,5%) детей (Табл 1).

Таблица 1.

Показатель возрастного состава обследованных больных
с учетом половой принадлежности

Возрастные группы	Мальчики		Девочки		Всего:	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1 года	1	2,7	2	3,4	3	3,1
1-3 лет	5	9,3	6	9,7	11	11,2
3-7 лет	9	19,2	12	17,7	21	21,4
7-11 лет	17	38,4	20	38,9	37	37,8
11-16 лет	14	30,4	12	30,3	26	26,5
Итого:	46	100	52	100	98	100

Подразделение больных на возрастные группы проводилось в соответствии с рекомендациями А.А.Мазурина и И.М. Варанцова (1986 г.) Из

приведенной данных видно, что среди больных витилиго большинство составили девочки (53,1%). По-видимому, это связано с более высокой косметологической заинтересованностью родителей девочек по сравнению с мальчиками, что обуславливает более частое и ранее выявление заболевания. Из 98 обследованных детей 39(39,8%) были от I-беременности, 20 (20,1%) от II, 16 (16,3%) от III, остальные 9(9,2%) дети были от IV–VI беременности. В 31,3% случаев течение беременности сопровождалось токсикозом. У 9 (9,2 %)детей при рождении отмечалась асфиксия. В анамнезе у 14 (14,3%) больных имело место наследственная отягощенность витилиго; по материнской у 6(6,1%) и у 10(10,2%) по отцовской линии. В 3-х случаях витилиго диагностировалось у обоих родителей больных; в 2-х случае заболевание было зарегистрировано в 3-х поколениях.

Количество больных возрастало параллельно возрасту и достигало своего пика в 7-11 лет (37,8%). Эти данные соответствовали результатам клинического наблюдения других авторов [75, 183).

Давность заболевания составила от 15 дней до 14 лет (Табл. 2). Анализ показало что, в первые 3 года заболевания за врачебной помощью обратились более 77% больных детей витилиго. С увеличением давности заболевания число обращаемости уменьшалось, так как большинство больных теряет надежду на выздоровление из-за неэффективности ранее полученного лечения. Было установлено, что депигментированные пятна были с рождения у 4 (4,1%) детей, первые признаки заболевание начались на первом году жизни у 7 (7,1%), в возрасте с 1 года до 3-х лет у 8 (8,2%), – до 7 лет у 35 (35,7%), –до 11 лет у 39 (39,8%), и - до 16 лет у 5(5,1%).

Таблица 2.

Распределение больных детей витилиго, с учетом давности заболевания

Давность заболевания	Количество больных (n)	% от общего числа обследованных
----------------------	---------------------------	------------------------------------

до 6 месяцев	4	4,1
до 1 года	7	7,1
до 3 лет	8	8,2
до 4-х и более лет	45	48,8
давность не установлена	24	26,6
Всего	98	100

большинство больных теряет надежду на выздоровление из-за неэффективности ранее полученного лечения. Было установлено, что депигментированные пятна были с рождения у 12 (3,7%) детей, первые признаки заболевания начались на первом году жизни у 25 (7,6%), в возрасте с 1 года до 3-х лет у 23 (7,1%), – до 7 лет у 114 (35,0%), – до 11 лет у 130 (39,8%), и - до 16 лет у 22 (6,8%) (Табл 4).

Таблица 3.

Возрастной показатель больных к началу заболевания.

Возраст больного к началу заболевания	Абсолютное число (n)	% от общего числа обследованных
С рождения	4	3,7
До 1 года	7	7,6
С 1 до 3-х лет	7	7,1
С 3-х до 7 лет	35	35,0
С 7 до 11 лет	39	39,8
С 11 до 16 лет	6	6,8
С рождения до 16 лет	98	100

Впервые витилигинозные пятна у 41 (41,8%) больных появились весной, у 26 (26,5%) летом, у 8 (8,1%) осенью, у 10 (10,2%) зимой, 3(3,1%) больных не смогли связать начало заболевания со временем года.

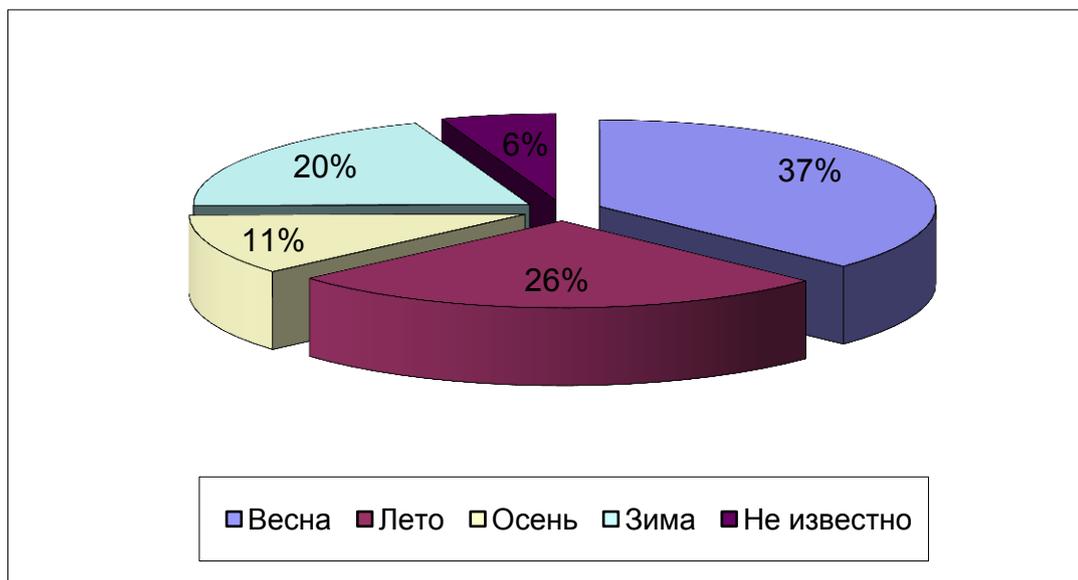


Рис. 1 Начало витилиго у детей в зависимости от сезона года (%).

Таким образом, самые благоприятные условия для развития витилиго создаются в возрасте 3-11 лет, весной и летом, менее всего дети поддаются этому заболеванию в возрасте 1-3 и 11-17 лет, осенью и зимой. По-видимому, это связано с возрастными особенностями состояния нервной, эндокринной, иммунной систем, а также функциональными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, обмена веществ и повышением оксидантного стресса, что необходимо учитывать при лечении и профилактики витилиго.

У 52 (60,7%) детей в анамнезе имелись такие перенесенные заболевания как ОРЗ (32,2%), гельминтоз (30,1%), вирусный гепатит (26,4%), тонзиллит (22,4%), ОКЗ (18,1%), гастрит (6,8%), пневмония (0,92%), сепсис (0,6%).

Начало заболевания ряд больных связывали с перенесенным вирусным гепатитом (19,6%), гельминтозом (15,1%), обострением хронического гастрита (6,8%), нервным стрессом (6,1%), сотрясением головного мозга (3,7%), хроническим колитом (3,7%), ожогом и механическими травмами (3,4%), аллергическими заболеваниями кожи (1,8%). В остальных случаях

(39,9%) заболевание началось в состоянии полного благополучия со стороны здоровья.

Во время обследования больных выявлены следующие сопутствующие заболевания (Табл 4)

Как видно из показателей таблицы 5, у большинства детей больных витилиго выявлены хронические очаги инфекций в виде хронического тонзиллита (41,1%), кариеса зубов (35,2%). Относительно велико было и количество детей с патологией желудочно-кишечного тракта (лямблиоз 31,3%, гельминтоз –31,1%, колит –14,4%, хронический гепатит – 7,4%, гастрит –4,9%). Среди названной патологии преобладали паразитарные патологии кишечника и хронические колиты. У отдельных больных в качестве сопутствующих заболеваний выявлялись дискинезия желчевыводящих путей (46; 14,1%), тиреоидит (34; 0,4%), внутричерепная гипертензия (16; 4,9%) и гипертензивный синдром (16; 4,9%).

Таблица 4

Сопутствующие заболевания у детей, больных витилиго

Нозология	Количество выявленных случаев	%
1. Хронический тонзиллит	39	41,1
2. Кариес зубов	32	35,2
3. Лямблиоз кишечника	28	31,3
4. Гельминтоз:	27	30,1
А) энтеробиоз	21	24,2
Б) карликовый цепень	3	3,7
В) аскаридоз	2	2,1
5. Анемия	17	19,9
6. Хронический колит	12	14,4
7. Дискинезия желчевыводящих путей	12	14,1

8. Тиреоидит	9	10,4
9. Хронический гепатит	6	7,4
10.Хронический гастрит	3	4,9
11.Внутричерепная гипертензия	3	4,9
12.Риносинусит	2	2,8
13.Гипоталамический синдром	2	2,5
14.		

2.2. Определение активности кожно-патологического процесса по индексу VIDA

Активность кожно-патологического процесса определяли согласно индексу VIDA (Vitiligo Disease Activity), предложенного M. Njoo в 1999 году и в настоящее время считающегося более совершенным. Согласно этому индексу активность кожно-патологического процесса определяли по 6 бальной шкале. При этом, наличие новых и/или увеличение в размерах уже имеющихся пятен в течение последних 6 недель перед обращением к врачу оценивали 4 баллами, в течение 3 месяцев – 3 баллами, в течение 1 года – 1 баллом. VIDA, равный 1-4 балла, характеризовали как активное витилиго или стадию прогрессирования заболевания. Отсутствие новых высыпаний в течение последнего года перед обращением к врачу соответствует 0 баллов, а наличие репигментации и отсутствие появления новых высыпаний в течение года – «-1» баллу. Такой процесс считается стабильным или стационарным.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Результаты лабораторных исследований представлены в единицах измерения международной системы СИ и обработаны методом вариационной

статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (G), средней квадратической ошибки (m), коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий.

Расчеты коэффициента корреляционных связей между изучаемыми параметрами проводили по алгебраизированной формуле корреляции:

$$r = \frac{M_1 \cdot M_2 - M_1 \cdot M_2}{GM_1 \cdot GM_2},$$

где; r – коэффициент корреляции между двумя параметрами; $M_1 \cdot M_2$ - среднее значение произведений среднеарифметических значений; $M_1 \cdot M_2$ - произведение среднеарифметических значений; $GM_1 \cdot GM_2$ - среднеквадратичные отклонения от среднеарифметических значений.

Статистическая обработка выполнялись на персональном компьютере Pentium IV на основе программы Microsoft Excel.

Вывод к главе 2.

Таким образом, использованные методы обследования современные, достаточно для решения поставленной задачи, а проведенный анализ клинической картины заболевания детей больных витилиго указывает что, сопутствующие заболевания независимо от их характера, во всех случаях заметно отягощали течение кожно-патологического процесса, который принимал более распространенный характер и отличался резистентностью к проводимой терапии. Указанное обстоятельство подтверждает необходимость включения в комплекс лечебных назначений санацию очагов хронической инфекции, своевременного лечения сопутствующих болезней и проведения комплекса оздоровительных мероприятий.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Определит на основании анамнестических, клинических и по индексу VIDA активность кожно-патологического процесса у детей больных витилиго.

При распределении и характеристике витилиго у детей по клиническим формам, использовалась разработанная рабочая классификация Шадиева Х.К. и Абдуллаева М.И. (1993г.).

Как видно из табл. 5, среди обследуемых больных у 32 (37,4%) установлена локализованная форма заболевания. Из них, наиболее распространенной была фокальная (22) (рис 2., 3., 5., 7), у остальных (11) сегментарная форма болезни (Рис. 4., 6). У больных с фокальной формой болезни в 11,6% случаях кожный процесс протекал торпидно, у 88,4% прогрессировал медленно. Во время обращения, по индексу VIDA у 44,3% больных активность кожно-патологического процесса находилась в стационарной стадии, у остальных 55,7% в прогрессирующей. У больных с сегментарной локализацией, тоже отмечалось почти аналогичное, но более торпидное и менее активное течение. Основную часть (68,3%) больных с локализованной формой витилиго составили дети в возрасте 1-7 лет.

Среди изучаемых больных превалировало (54,6%) количество больных с диссеминированными формами витилиго (Рис 8 – 13). У этих групп больных, в 97,7% случаев кожно-патологический процесс медленно прогрессировал, у 4 (2,3%) быстро. Активность кожно-патологического процесса у 19,1% находилась в стационарной стадии (Рис 9., 10., 11), у остальных 80,9% - в прогрессирующей (Рис 8., 13). Как видно из показателей, у этих групп больных кожно-патологический процесс протекал более упорно.

У 8 больных, возраст которых был старше 11 лет, установлена генерализованная форма витилиго (Рис.14 – 19). Среди этих больных резко возросло количество больных с быстро-прогрессирующим течением (33,3%) заболевания. У всех этих больных степень активности кожно-патологического процесса была высокой (3-4 балла).

Следует отметить, что среди наблюдаемых больных детей, мы не встречали таких форм, как «чисто слизистую», акроцефальную, универсальную. Эти клинические формы выделяются согласно классификации Mosher D.V. et all. (1979), и констатированы отечественными [21, 29, 47, 172] и зарубежными [28, 90, 102, 139, 203] авторами.

Среди клинических форм витилиго особое место занимает болезнь Сэттона (Рис. 20-25) У 4 детей больных витилиго была установлена названная форма заболевания. Из них, 1 был мальчик, 3 - девочки. У 2 детей депигментированные пятна находились только вокруг пигментных невусов (Рис.20 – 22), еще в 2-х случаях 5 эта форма болезни сочеталась с вульгарным витилиго (Рис.23 – 25).

Таблица 5

Распределение детей, больных витилиго, с учетом клинической формы, тяжести течения заболевания и активности кожно-патологического процесса.

Клинические формы Витилиго	Кол. бол-х	Течение			Стадия	
		Т.Т.	М.П.Т.	Б.П.Т.	Стационарная	Прогрессирующая
Локализованная:	32					
а) фокальная	22	2 (11,6%)	20 (88,4%)	-	10 (44,3%)	12 (55,7%)
б) сегментарная	11	6 (18,5%)	5 (81,5%)	-	7 (59,3%)	4 (40,7%)
Диссеминированная	53	-	49 (97,7%)	4 (2,3%)	7 (19,1%)	46 (80,9%)

Генерализованная	8	-	5 (66,7%)	3 (33,3%)	-	8 (100,0%)
По типу болезни Сэттона	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	-	3 (64,3%)	1 (35,7%)
Всего:	98	10 (5,5%)	81 (92,0%)	7 (2,5%)	27 (34,7%)	71 (65,3%)

Примечание: Т.Т.-торпидное течение, М.П.Т.-медленно-прогрессирующее течение, Б.П.Т.-быстро-прогрессирующее течение.

Невусы часто локализовались на гладкой коже спины, шеи, груди, живота, лица. Только у 2-х больных невусы были в количестве одного, у остальных их было несколько и локализовались они на вышеуказанных участках кожи. За период наблюдения больных, у 3 страдающих только болезнью Сэттона когда возраст достиг 15-17 лет цвет невуса побледнел и в последующем в течение 3-4 месяцев лейкодермический ободок постепенно репигментировался. У 1-го появились новые депигментированные пятна на других участках гладкой коже. Ни в одном случае не выявлено малигнизации процесса у наблюдаемых детей болезнью Сэттона.

Таким образом, болезнь Сэттона часто встречается среди мальчиков, чем у девочек и часто локализуется на гладкой коже спины, шеи, грудной клетки и при щадящей терапии в большинстве случаев, в пубертатном периоде кожа приобретает нормальную окраску без малигнизации.

Депигментированные пятна у детей больных витилиго первого года жизни преимущественно локализовались на участках кожи туловища, верхней и нижних конечностей, относительно отдаленных от костей и от костных выступов (Таблица 7). Как видно из данных таблицы 7 в возрасте 1-3 лет, кроме вышеуказанных областей, частая локализация процесса была в области лица. У детей 3-7 лет депигментированные пятна локализовались в основном над костными выступами верхних и нижних конечностей и на туловище (Рис.2., 9., 10).

В возрасте 7-11 лет возрастает количество больных с локализацией депигментированных пятен на коже верхних и нижних конечностей, груди, спины и лица. По-видимому, это связано с большей травматизацией вышеуказанных участков тела в этом периоде жизни.

В возрастной группе 11-16 лет часто встречались больные с крупными очагами поражения на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, тыльной поверхности кистей, спины, грудной клетке (Рис. 8, 14-19). Как видно с рисунков часто поражалась кожа вокруг рта, глаз и заднего прохода, заметно возросло количество больных с болезнью Сэттона.

Таблица 6

Преимущественная локализация депигментированных пятен
у детей различных возрастных групп

Локализация Очагов	Возраст детей					Итого:
	До 1года	1-3 года	3-7 лет	7-11лет	11-16лет	
Лицо	-	(6,6%)	(10,0%)	(13,5%)	(21,2%)	(5,5%)
Волосистая часть головы	-	(6,6%)	(8,3%)	(10,3%)	(27,3%)	(5,6%)
Верхние конечности	(60,0%)	(61,3%)	(65,0%)	(61,9%)	(76,8%)	(25,9%)
Нижние конечности	(40,0%)	(48,4%)	(75,0%)	(73,8%)	(81,8%)	(28,2%)
Область: Пояса	-	(12,9%)	(15,0%)	(60,3%)	(63,6%)	(18,0%)
грудной клетки	(10,0%)	(18,6%)	(21,7%)	(24,6%)	(14,2%)	(7,7%)
Живота	(30,0%)	(32,3%)	(20,0%)	(13,5%)	(35,4%)	(9,1%)

Всего						98
случаев:	(1,7%)	(6,9%)	(15,3%)	(38,5%)	(37,6%)	(100%)

Примечание: - в скобках % от общего количества обследованных больных (98). Следует отметить, что у ряда больных локализация поражения была различной и сочеталась.

Из анализа проведенного исследования следует, что клиническая картина течения витилиго у детей имеет возрастные особенности, обусловленные возрастными анатомо-физиологическими особенностями кожи, состоянием внутренних органов и психологическими переживаниями детей более старшего возраста из-за болезни, что усугубляет течение витилигинозного процесса.

Знание специфики течения витилиго у детей различных возрастных групп позволит обоснованно определить тяжесть течения патологического процесса, и дифференцировано подойти к выбору наиболее рационального и перспективного метода лечения.

Большинство практических врачей при лечении больных витилиго пользуются рекомендациями из прочитанных общих литератур, где при назначении фуранокумариновых препаратов и фототерапии не учитываются ни клинические формы, ни активность витилигинозного процесса. При такой тактике лечения кожно-патологический процесс в большинстве случаев ухудшается. При анализе 98 историй болезни детей витилиго было выяснено, что из них 72 ранее получали неоднократное лечение с фуранокумариновыми препаратами и УФО по месту жительства. Из них у 84,3% в процессе лечения отмечалось ухудшение кожно-патологического процесса. Было уточнено, что у них до начала лечения кожно-патологический процесс находился в прогрессирующей стадии (согласно по индексу VIDA). У остальных больных до начала лечения последние 12 месяцев не заметили прогрессирования кожного процесса (стационарная

стадия). У них, независимо от метода лечения наблюдалось улучшение кожно-патологического процесса в различной степени.

На основании анализа истории болезни больных детей витилиго и клинического анализа больных находящиеся под наблюдением больных витилиго разработана тактика ведения больных витилиго:

- 1). Все больные витилиго до начала лечения, полностью обследуются. При выявлении сопутствующих заболеваний обязательное лечение у соответствующих специалистов.
- 2). Определение активности кожно-патологического процесса (по индексу VIDA, 6 – бальной шкале согласно рекомендации Njoo M. 1999г.);
- 3). До стабилизации кожно-патологического процесса больным не назначать фотохимиотерапию.

Для достижения стабилизации кожно-патологического процесса, после устранения сопутствующих заболеваний, необходимы:

- витаминотерапия (витамины группы В, Е, С, Д);
- гепатопротекторы (лив-52, апкосул, эссенциале);
- иммуномодуляторы (левомизоль, иммуномодулин и др.);
- пребиотики (хилак-форте), в дальнейшем – эубиотики;
- седативные препараты (пирроксан, санопакс);
- пищеварительные ферменты (панкреатин, панзинорм, воб-энзим и др.);
- препараты улучшающие тканевой обмен (липоевая кислота, фолиевая кислота, метионин, пантотенат кальция);
- Местно: иммуномодуляторы (такролимус, пимекролимус, элидел, кальцийпатриол, псоркутан).

После стабилизации кожно-патологического процесса к комплексному лечению добавляются фуранокумариновые препараты и назначается УФО в кварцевой лампе или солнечное облучение в зависимости от времени года.

Применение фуранокумариновых препаратов. Фуранокумариновые препараты назначаются внутрь через день, за 2 часа до ультрафиолетового облучения. Для уменьшения возможных побочных явлений со стороны

желудка таблетки принимают во время еды, а при гиперацидном состоянии желудка после приема альмагеля.

Наружное применение. Растворы фуранокумариновых препаратов перед употреблением разводятся спиртом в соотношении 1:1. Местно раствор препарата наносят на депигментированные пятна с захватом окружающей здоровой кожи на 0,5-1,0 см за 4 часа до УФО детям до 11 лет, старше 11 лет – за 2 часа до УФО. Растворы дозируют каплями с помощью пипетки (каждый раз одно и то же количество препарата на одну и ту же площадь поверхности кожи) и равномерно размазывают пальцем в резиновом напальчнике. Особую осторожность нужно соблюдать при нанесении препарата на область век и гениталий, во избежание его попадания на слизистые оболочки. При появлении покраснение или других высыпных элементов сопровождающихся зудом до УФО, надо воспринимать это как контактно-аллергическую реакцию и отменять этот препарат.

ПУВА – терапия детям до 16 лет имеет возрастное противопоказание, особенно в нашем регионе. Исходя из вышеизложенного, мы облучали больных средневолновыми ультрафиолетовыми лучами (УФБ). Для получения данного типа излучения использовались ртутно-кварцевые облучатели различных моделей, как стационарные, так и портативные (ОКН-11, ОРК-21). В весенне-летнее время облучение проводили солнечными лучами. УФО проводится через день, 3 раза в неделю. На курс 24-26 облучений. Исследования последних лет показывают, что нет необходимости в больших интервалах между курсами, так как это может привести к рассасыванию островков пигмента, образовавшихся после предыдущих курсов лечения, а также приводит к восстановлению количества клеток Лангерганса в очаге поражения, что препятствует пигментообразованию. В связи с этим, достаточно 20-25 дневные перерывы между курсами. Учитывая, что кожа у детей более чувствительна к воздействию ультрафиолетовых лучей по сравнению со взрослыми, облучение начинается с $\frac{1}{4}$ биодозы, с каждым разом повышая на $\frac{1}{4}$ (блондинам) или $\frac{1}{2}$ (брюнетам) биодозы. УФО

доводится 6-8 биодоз в зависимости от чувствительности кожи. При естественном облучении учитывались особенности инсоляции нашего региона, в связи с чем, облучение назначали, начиная с 60 секунд и увеличивали его продолжительность только с третьей процедуры на 30 секунд. В таком порядке время облучения довели до 6-8 биодоз в зависимости от типа кожи. В последующем не увеличивая его время, количество процедур довели до 24-26. При покраснении кожи или при появлении пузырьков наружное лечение прекращалось до исчезновения клиники ожога, и повторные облучения проводились с начальной дозы. С целью уменьшения возможных осложнений со стороны кожи и для предотвращения вынужденных перерывов связанных с ожогом, больным в день облучения утром назначали витамин Е. Наши и последние данные литературы указывают, что одним из основных противопоказаний к назначению фуранокумариновых препаратов и УФО должно быть прогрессирование кожного процесса, так как в большинстве случаев при несоблюдении этого «правила», наблюдается ухудшение витилигинозного процесса и теряется надежда на выздоровление.

На основании клинического наблюдения детей больных витилиго нами разработано клинические критерии определения активности витилигинозного процесса (Табл. 7).

Таблица 7

**Клинические критерии определения активности
витилигинозного процесса**

Степень активности	Описание
1 степен	Очаги поражения молочно белого цвета с четкими границами, окружающая кожа нормальная или слегка гиперпигментирование; последние месцы больной не замечает

	<p>расширения очагов поражения. Эта степень активности часто наблюдается в возрасте 1-3 лет.</p> <p>- индекс VIDA 0 или -1 балл</p>
2 степен	<p>При этом, наряду с молочно белыми пятнами, при внимательном осмотре обнаруживаются гипопигментированные пятна различной интенсивности. Депигментированные очаги с четкими границами, с гиперпигментированным ободком, гипопигментированными пятнами с нечеткими границами, незаметно переходящие на здоровую кожу. Бывают случаи, когда в одной области появляются новые очаги поражения, а в другой – очаг поражения репигментируется или одно и то же пятно на одном конце репигментируется а на другом расширяется. На месте механической травмы (эксфолиации, ссадины, эрозии, язва) могут остаться де-или гипопигментированные пятна (феномен Кебнера). Волосы в очаге поражения могут частично обесцвечиваться. Эта степень активности чаще наблюдается в возрасте 7-11 лет.</p> <p>-индекс VIDA 1-2 балл</p>
3 степен	<p>Кожный процесс характеризуется множественными де-и гипопигментированными очагами поражения. Депигментированные очаги с четкими границами молочно белого цвета, окружающая кожа гиперпигментирована в различной степени относительно нормальной кожи (у смуглых более выражена, чем у блондинов). Гипопигментированные очаги поражения незаметно переходят в нормальную кожу. Иногда встречается трихромное витилиго (депигментированный очаг окружен гипо-и гиперпигментированными валиками). На месте механической травмы в последующем появляется белое пятно (феномен Кебнера). Волосы в очагах поражения часто обесцвечиваются. Иногда больные отмечают зуд, покалывание, жжение или болезненность на месте появления гипо или депигментированного очага поражения. Эта степень наступает у больных после сильной психической травмы или присоединения некоторых заболеваний в возрасте 7-16 лет.</p>

Витилиго. Локализованные формы



Рис. 2. Фокальная форма



Рис. 3. Фокальная форма



Рис. 4. Сегментарная форма



Рис. 5. Генитальное расположение



Рис.6. Сегментарное расположение



Рис. 7. Генитальное расположение

Витилиго. Диссеминированные формы



Рис.8. Диссеминированная форма
Прогрессирующая стадия



Рис.9. Диссеминированная. форма
Стационарная стадия



Рис. 10. Дис. фор. с типичным расположением в области лица



Рис.11. Дис. фор. с типичным расположением в области голени



Рис.12. Поражение волосистой части головы

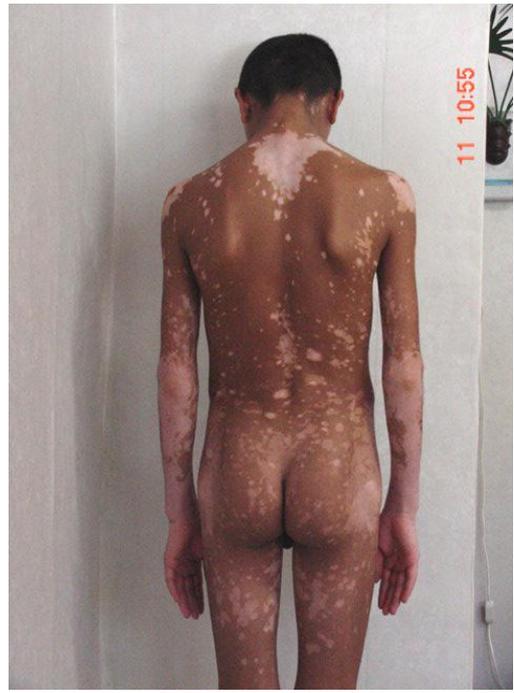


Рис.13. Поражение ладонной поверхности

Витилиго. Генерализованные формы



(a)



(б)

Рис.14. Больной А. 14 лет. Витилиго. Генерализованная форма.
Прогрессирующая стадия (а - спереди, б – сзади)



(a)



(б)

Рис. 15. Больная С. 12 лет. Витилиго. Генерализованная форма.
Стационарная стадия (а - спереди, б – сзади)



Рис. 16. Больная З. 12 лет. Витилиго
Генерализованная форма, с поражением
кожи лица



Рис.17. Больная Х. 14 лет. Витилиго.
Генерализованная форма, с поражением
кожи голено-стопного сустава.



Рис. 18. Больной С. 14 лет. Витилиго.



Рис. 19. Та же больной. Поражение кожи

Генерализованная форма, с поражением
голени и голено-стопного сустава.

бедра и туловища.

Витилиго. Болезнь Сэттона



Рис. 20. Лицевое расположение.



Рис. 21. Расположение на грудной
клетке



Рис.22. Расположение на коже спины.



Рис. 23. Сочетание с вульгарной
ВИТИЛИГО



Рис. 24. Сочетание с вульгарной
витилиго



Рис. 25. Расположение на коже
спины

Вывод к главе 3.

Таким образом клиническая картина течения витилиго у детей имеет возрастные особенности, обусловленные возрастными анатомо-физиологическими особенностями кожи, состоянием внутренних органов и психологическими переживаниями детей более старшего возраста из-за болезни, что усугубляет течение витилигинозного процесса. Знание специфики течения витилиго у детей различных возрастных групп позволит обоснованно определить тяжесть течения патологического процесса, и дифференцировано подойти к выбору наиболее рационального и перспективного метода лечения.

Глава IV. Корректирующая терапия витилиго у детей с учетом активности кожно-патологического процесса

4.1. Общие принципы системного и местного лечения детей больных витилиго

Параллельное изучение активности кожно-патологического процесса и сопутствующих заболеваний у детей больных витилиго показало, что у всех больных, длительно существующий различные сопутствующие заболевания приводит к нарушению иммунитета, снижению адаптационно-компенсаторных механизмов печени. Полученные данные о значении вышеперечисленных нарушений в патогенезе витилиго явились основанием для дифференцированного включения в традиционную терапию фуранокумариновых препаратов в зависимости от активности кожного процесса, пробиотиков, иммуномодуляторов, антигилментных препаратов и гепатопротекторов нового поколения.

Для оценки эффективности традиционной терапии (с наружным применением фуранокумаринов с УФО терапией) у больных различной степени активности витилигинозного процесса мы рассмотрели динамику клинического течения заболевания на основании показателей индекса VIDA до и после стабилизации кожно-патологического процесса. В первую группу входили 38 больных, получавших традиционную терапию [витамины: В₆, В₅, В₁₂, РР; купир; гепатопротекторы: Лив-52, эссенциале; пищеварительные ферменты: панкреатин, мезим-форте; пирроксан; пантотенат кальция; фуранокумарины (только наружно) и средневолновое ультрафиолетовое облучение]; во 2-ю – 60 пациентов, которым первый очередь санировано хронические очаги, проведено дегельминтизация при наличии,

проконсультировано смежными специалистами и наружно не было назначено фуранокумарины и УФО до стабилизации кожно-патологического процесса..

Наружно, больным всех групп, после стабилизации кожно-патологического процесса, с целью сопоставимости результатов лечения, использовали 0,1% раствор псоралена за 2 часа до УФО. С целью уменьшения возможных осложнений со стороны кожи, а также учитывая возраст больных, 0,1% раствор псоралена разводили в 70% спирте (при проведении I курса лечения в соответствии 1:4; II – 1:2; в последующих курсах 1:1). На открытых участках кожного покрова, учитывая особенности инсоляции нашего региона (47), независимо от количества курсов лечения, раствор разводился в соотношении 1:4. Очаги поражения смазывались за 4 часа до УФ облучения при проведении I курса и за 2 часа - при последующих. Растворы фуранокумариновых препаратов наносились глазной пипеткой, затем размазывались пальцем в резиновом напальчике, захватывая несколько миллиметров непораженной кожи.

Как известно, в настоящее время для лечения витилиго у взрослых применяется ПУВА терапия, где больные подвергаются облучению длинноволновыми (315-400нм) ультрафиолетовыми лучами. Эти лучи, в отличие от средневолновых (280-315нм), обладают более глубоким проникающим свойством. У детей, из-за меньшей компактности клеток эпидермиса, гидрофобности кератиноцитов, а также из-за более светлой кожи, эти лучи часто вызывают различные осложнения, в связи с этим, детям до 16 лет УФА облучение имеет возрастное противопоказание, особенно в нашем регионе [19, 99, 103, 184, 186]. Исходя из вышеизложенного, мы облучали больных средневолновыми ультрафиолетовыми лучами (УФБ). Для получения данного типа излучения использовались ртутно-кварцевые облучатели различных моделей, как стационарные, так и портативные (ОКН-11, ОРК-21), которыми хорошо снабжены физиотерапевтические кабинеты в нашей Республики. В весенне-летнее время облучение проводили

солнечными лучами. Ультрафиолетовое облучение мы рассматривали как неотъемлемую часть лечения больных витилиго. УФО проводилось через день, 3 раза в неделю. На курс 24-26 облучений (2-2,5 месяца). Исследования последних лет показывают, что нет необходимости в больших интервалах между курсами, так как это может привести к рассасыванию островков пигмента, образовавшихся после предыдущих курсов лечения, а также приводит к восстановлению количества клеток Лангерганса в очаге поражения, что препятствует пигментообразованию [47, 99, 103, 184]. В связи с этим, мы ограничивались 20-25 дневным перерывом между курсами. УФО у детей имеет свои особенности. Учитывая, что кожа у детей более чувствительна к воздействию ультрафиолетовых лучей по сравнению со взрослыми, облучение начинали с $\frac{1}{4}$ биодозы, с каждым разом повышая на $\frac{1}{4}$ (блондинам) или $\frac{1}{2}$ (брюнетам) биодозы. УФО довели до 6-8 биодоз в зависимости от чувствительности кожи. При естественном облучении учитывались особенности инсоляции нашего региона, в связи с чем, облучение назначали, начиная с 60 секунд и увеличивали его продолжительность только с третьей процедуры на 30 секунд. В таком порядке время облучения довели до 12 минут в зависимости от чувствительности кожи. В последующем не увеличивая его время, количество процедур довели до 24-26. При покраснении кожи или при появлении пузырьков, наружное лечение прекращалось до исчезновения клиники ожога и повторные облучения проводились с начальной дозы. С целью уменьшения возможных осложнений со стороны кожи и для предотвращения вынужденных перерывов, связанных с ожогом, больным в день облучения, утром назначали витамин Е. Наши и последние данные литературы указывают, что одним из основных противопоказаний к назначению фуранокумариновых препаратов и УФО, должно быть прогрессирование кожного процесса [99, 103, 184]. Так как в большинстве случаев, при несоблюдении этого «правила» наблюдается ухудшение кожно-патологического процесса и теряется надежда на выздоровление. Пациентам,

у которых кожный процесс находился в прогрессирующей стадии, до стабилизации кожного процесса устраняли все выявленные сопутствующие заболевания внутренних органов и нервной системы, назначали несколько курсов витаминотерапии (Вит. В6, В1, В15, С), пищеварительные ферменты, гепатопротекторы, иммуномодуляторы, детям старше 10 лет – седативные препараты.

Кроме этого, больным с сопутствующими гельминтозами, независимо в какую группу они входят, мы придавали большое значение дегельминтизации. Как известно, гельминты имеют значительное распространение среди детей, а наиболее пораженным контингентом являются дети от 7 до 12 лет. Как отмечено в соответствующей главе, именно среди детей этого возраста чаще встречается или начинается витилиго. По данным Н.Н. Кашкина и соавт. (1981), функциональное расстройство кишечника, дисбактериоз, пищевые и микробные интоксикации, глистные инвазии сказываются, прежде всего, на интенсивности всасывания лекарственных средств, что снижает эффективность лечения.

Наши исследования согласуются с данными литературы о том, что не своевременные диагностика и лечение гельминтозов или других сопутствующих заболеваний, могут оказаться одной из причин безуспешной терапии витилиго.

В процессе лечения витилиго, во всех группах больных следили за динамикой показателей бактериологических, иммунологических и биохимических параметров, изученных до лечения.

4.2. Эффективность различных методов лечения со стороны кожно-патологического процесса.

При оценке эффективности методов лечения со стороны кожи, мы исходили от степени репигментации площади поражения как традиционный показатель; репигментация 96-100% - клиническое излечение, 60-95% -

значительное улучшение, 10-60% - улучшение, 0-10% - без эффекта, при появлении новых очагов гипо-, депигментации или расширение старых очагов – ухудшение. Кроме этого, при определении эффективности лечения, мы согласно рекомендации М. Njoo (1999г), в конце каждого курса лечения определяли активность кожно-патологического процесса по индексу VIDA, по 6-ти бальной шкале.

Традиционный метод лечения получили 38 детей, больных витилиго как указано выше (Табл. 7), с различными клиническими формами заболевания. Первые очаги репигментации у этих групп больных появились на $28,3 \pm 2,6$ день от начало лечения.

При разборе истории болезни этих больных, установлено, что у 4-х до лечения был констатирован дисбиоз кишечника IV степени, сопровождающийся запорами и дискомфортом после приема пищи, что и сохранялось в процессе лечения. У 3-х была генерализованная форма заболевания в прогрессирующей стадии (по индексу VIDA по 6 баллов) с сопутствующим хроническим колитом (у 2-х) и тонзиллитом. У больных этих групп, до лечения, активность кожно-патологического процесса по индексу VIDA, в среднем составляло $5,28 \pm 0,74$ баллов, после завершения курса лечения снизился до $4,06 \pm 0,35$ баллов (Табл. 7.).

Таблица 7

Изменение индекса VIDA в процессе лечения различными способами ($M \pm m$).

№ к у	Методы лечения	
	Традиционная терапия (Т.Т.)	

р с о в	До	После лечения	До лечения	После	
	лечения			лечения	
	1	5,28±0,74	4,06±0,35	4,92±0,63	4,02±0,35
	2	4,06±0,35	3,47±0,21	4,02±0,35	2,2±0,28
	3	3,47±0,21	2,29±0,29	2,2±0,28	1,04,±0,18
4	2,29±0,29	1,36±0,12	1,04,±0,18	0,47,±0,11	

После второго курса лечения, количество больных с репигментацией различной степени достигло 28 (44,4%), ухудшение кожного процесса продолжалось у 3 (4,8%) больных. Эффект не наблюдалось у 32 (50,8%) больных. Индекс VIDA, после завершения курса лечения составлял 3,47 ±0,21, что уменьшалось лишь на 0,59 балла.

У 38 больных из 46, соответственно получивших 3 и 4 курс лечения, количество больных с различной степенью значительно возросло (87%, 92,1% соответственно), из них у 4,4% больных после 3-го и 5,3% больных после 4-го курса наступило клиническое выздоровление. Индекс VIDA уменьшался на 1,18 и 0,93 баллов после 3-го и 4-го курса лечения соответственно (Табл. 7.). Таким образом, из 80 детей больных витилиго, после 4 курса традиционной терапии, значительное улучшение наступило у 20,3% больных, клиническое выздоровление у 1,7 %, улучшение у 35,7% больных, эффект после проведенных курсов лечения отсутствовал у 38,8% больных, ухудшение в 3,5% случаев. Активность кожно-патологического процесса, в общем, в течение 4-х курсов лечения, по индексу VIDA уменьшалась на 3,92 баллов. Надо отметить, что кожно-патологического процесс, больше всего стабилизировался после второго и третьего курса лечения.

Нас интересовала эффективность лечения в зависимости от давности заболевания. Для исключения различных непониманий, мы анализировали

результаты лечения только после 4-го курса, где отмечались самые лучшие результаты. Как видно из данных таблицы 8, клиническое выздоровление наступило только у детей с давностью заболевания менее 1год. Основную часть больных, со значительным улучшением кожно-патологического процесса, составили дети с давностью заболевания до 3-х лет (91,3%). С удлинением срока заболевания эффективность лечения снижалась.

Таблица 8

Результаты традиционного метода лечения детей, больных витилиго в зависимости от давности заболевания

Эффективность лечения	Давность кожного процесса			Всего: (после 4-го курса)
	До 1-года I	1-3 года II	4 и более лет III	
Клиническое выздоровление	2 (10,5)	-	-	2 (5,3%)
Значительное улучшение	11 (57,9)	4 (33,4)	2 (28,6)	17 (44,7%)
Улучшение	6 (31,6)	7 (58,3)	3 (42,8)	16 (42,1%)
Без эффекта	-	1 (8,3)	2 (28,6)	3 (7,9%)
Ухудшение	-	-	-	-
Итого:	19 (100)	12 (100)	7 (100)	38 (100%)

Примечание: В скобках процент от общего числа больных в каждой группе.

Как видно с данных таблицы самый лучший результаты отмечается у детей больных витилиго с давностью заболевания до одного года, с увеличением давности заболевания параллельно снижается эффективность проводимой терапии.

Эффективность корректирующей терапии со стороны кожи

у детей, больных витилиго после стабилизации кожно-патологического процесса.

Корректирующая комплексная терапия после стабилизации кожно-патологического процесса, привело не только к улучшению соматического состояния больных но и к повышению эффективности проводимой медикаментозной терапии со стороны кожно-патологического процесса.

Корректирующую терапию получили 60 детей больных витилиго, из них 51,4% детей на фоне традиционной терапии получали меланоцил крем наружно и УФО по выше описанной схеме.

После три курса лечения из 60 пациентов у 97,8% больных отмечена различная степень репигментации, в том числе у 16,7% – клиническое излечение, у 53,3% – значительное улучшение, у 27,8% – улучшение, лишь у одного больного эффекта от проводимого лечения не было. У этого больного, в процессе лечения, несмотря на проводимое корректирующее лечение, сохранялся имевшийся дисбактериоз кишечника III степени и клиника хронического колита.

Таким образом, в группе больных, с стабильным кожным процессом и получавших традиционную терапию с применением местно меланоциловый маз с последующем УФО по нами предлагаемой схеме эффективность 2,5 раза больше, чем у групп больных с прогрессирующим кожным процессом.

Анализируя вышеприведенные данные, можно сделать вывод о том, что разработанные, модифицированные методы терапии детей больных витилиго, с учетом сопутствующих заболеваний, активности витилигинозного процесса благоприятно влияют не только на общее соматическое состояние больных витилиго, а также приводят к стабилизации кожно-патологического состояния и повышает эффективность принимаемых фуранокумариновых препаратов в сочетании УФО терапией. По-видимому, перечисленные взаимосвязанные и взаимообусловленные процессы между этими сопутствующими заболеваниями приводят к снижению степени нарушенных обменных процессов в организме детей, больных витилиго, в

том числе и пигментных. На основании проведенных исследований разработано алгоритм обследования и лечения детей больных витилиго (Табл. 9).

Таблица 9.

Витилиго беморларини текшириш ва даволаш алгоритми.



Вывод к главе 4.

Анализируя вышеприведенные данные, можно сделать вывод о том, что, ухудшение кожного процесса основном наблюдается у больных получавших фототерапию в прогрессирующей стадии витилиго. Основным причинам прогрессирование кожно-патологического процесса у детей больных детей витилиго является наличие сопутствующих заболеваний и увеличение оксидантного стресса под влиянием УФО облучения. В связи с этим все больные витилиго до начала лечения должны полностью обследоваться, при выявлении сопутствующих заболеваний обязательное лечение у соответствующих специалистов. Активность кожно-патологического процесса (по индексу VIDA, 6 – бальной шкале согласно рекомендации Njoо M. 1999г.) должен определяться до начало лечения и до стабилизации кожно-патологического процесса больным не назначать фотохимиотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в научном мире активно обсуждается роль оксидативного стресса в развитии витилиго. Эта теория в патогенезе витилиго на сегодняшний день является наиболее популярной, но и наименее изученной.

Ведущим механизмом образования активных радикалов кислорода в организме является воздействие ультрафиолетового облучения (УФО). УФО-излучение является одним из экзогенных провоцирующих факторов развития витилиго. В умеренных дозах УФО-излучение обладает стимулирующим действием на меланогенез, проявляющимся в виде загара. Однако при увеличении интенсивности излучения возможно прямое повреждение меланоцитов, наряду с другими клетками кожи.

В связи с этим, фототерапия больных витилиго, в том числе у детей, при неумелом и необоснованном назначении может привести к ухудшению витилигинозного процесса.

Большинство практических врачей при лечении больных витилиго пользуются рекомендациями из прочитанных общих литератур, где при назначении фуранокумариновых препаратов и фототерапии не учитываются ни клинические формы, ни активность витилигинозного процесса. При такой тактике лечения кожно-патологический процесс в большинстве случаев ухудшается. При анализе 98 историй болезни детей витилиго было выяснено, что из них 72 ранее получали неоднократное лечение с фуранокумариновыми препаратами и УФО по месту жительства. Из них у 84,3% в процессе лечения отмечалось ухудшение кожно-патологического процесса. Было уточнено, что у них до начала лечения кожно-патологический процесс находился в прогрессирующей стадии (согласно по индексу VIDA). У остальных до начала лечения последние 12 месяцев не заметили прогрессирования кожного процесса (стационарная стадия). У них,

независимо от метода лечения наблюдалось улучшение кожно-патологического процесса в различной степени.

На основании многолетних наблюдений больных витилиго и анализа вышеуказанных данных разработана тактика ведения больных витилиго:

- 1). Все больные витилиго до начала лечения, полностью обследуются. При выявлении сопутствующих заболеваний обязательное лечение у соответствующих специалистов.
- 2). Определение активности кожно-патологического процесса (по индексу VIDA, 6 – бальной шкале согласно рекомендации Njoo M. 1999г.);
- 3). До стабилизации кожно-патологического процесса больным не назначать фотохимиотерапию.

Для достижения стабилизации кожно-патологического процесса, после устранения сопутствующих заболеваний, необходимы:

- витаминотерапия (витамины группы В, Е, С, Д);
- гепатопротекторы (лив-52, апкосул, эссенциале);
- иммуномодуляторы (левомизоль, иммуномодулин и др.);
- пребиотики (хилак-форте), в дальнейшем – эубиотики;
- седативные препараты (пирроксан, санопакс);
- пищеварительные ферменты (панкреатин, панзинорм, воб-энзим и др.);
- препараты улучшающие тканевой обмен (липоевая кислота, фолиевая кислота, метионин, пантотенат кальция);
- Местно: иммуномодуляторы (такролимус, пимекролимус, элидел, кальцийпатриол, псоркутан).

После стабилизации кожно-патологического процесса к комплексному лечению добавляются фуранокумариновые препараты и назначается УФО в кварцевой лампе или солнечное облучение в зависимости от времени года.

Применение фуранокумариновых препаратов. Фуранокумариновые препараты назначаются внутрь через день, за 2 часа до ультрафиолетового облучения. Для уменьшения возможных побочных явлений со стороны

желудка таблетки принимают во время еды, а при гиперацидном состоянии желудка после приема альмагеля.

Наружное применение. Растворы фуранокумариновых препаратов перед употреблением разводятся спиртом в соотношении 1:1. Местно раствор препарата наносят на депигментированные пятна с захватом окружающей здоровой кожи на 0,5-1,0 см за 4 часа до УФО детям до 11 лет, старше 11 лет – за 2 часа до УФО. Растворы дозируют каплями с помощью пипетки (каждый раз одно и то же количество препарата на одну и ту же площадь поверхности кожи) и равномерно размазывают пальцем в резиновом напальчнике. Особую осторожность нужно соблюдать при нанесении препарата на область век и гениталий, во избежание его попадания на слизистые оболочки. При появлении покраснение или других высыпных элементов сопровождающихся зудом до УФО, надо воспринимать это как контактно-аллергическую реакцию и отменять этот препарат.

ПУВА – терапия детям до 16 лет имеет возрастное противопоказание, особенно в нашем регионе. Исходя из вышеизложенного, мы облучали больных средневолновыми ультрафиолетовыми лучами (УФБ). Для получения данного типа излучения использовались ртутно-кварцевые облучатели различных моделей, как стационарные, так и портативные (ОКН-11, ОРК-21). В весенне-летнее время облучение проводили солнечными лучами. УФО проводится через день, 3 раза в неделю. На курс 24-26 облучений. Исследования последних лет показывают, что нет необходимости в больших интервалах между курсами, так как это может привести к рассасыванию островков пигмента, образовавшихся после предыдущих курсов лечения, а также приводит к восстановлению количества клеток Лангерганса в очаге поражения, что препятствует пигментообразованию. В связи с этим, достаточно 20-25 дневные перерывы между курсами. Учитывая, что кожа у детей более чувствительна к воздействию ультрафиолетовых лучей по сравнению со взрослыми, облучение начинается с $\frac{1}{4}$ биодозы, с каждым разом повышая на $\frac{1}{4}$ (блондинам) или $\frac{1}{2}$ (брюнетам) биодозы. УФО

доводится 6-8 биодоз в зависимости от чувствительности кожи. При естественном облучении учитывались особенности инсоляции нашего региона, в связи с чем, облучение назначали, начиная с 60 секунд и увеличивали его продолжительность только с третьей процедуры на 30 секунд. В таком порядке время облучения довели до 6-8 биодоз в зависимости от типа кожи. В последующем не увеличивая его время, количество процедур довели до 24-26. При покраснении кожи или при появлении пузырьков наружное лечение прекращалось до исчезновения клиники ожога, и повторные облучения проводились с начальной дозы. С целью уменьшения возможных осложнений со стороны кожи и для предотвращения вынужденных перерывов связанных с ожогом, больным в день облучения утром назначали витамин Е. Наши и последние данные литературы указывают, что одним из основных противопоказаний к назначению фуранокумариновых препаратов и УФО должно быть прогрессирование кожного процесса, так как в большинстве случаев при несоблюдении этого «правила», наблюдается ухудшение витилигинозного процесса и теряется надежда на выздоровление.

При лечении больных (после 3-х курсов лечения) согласно выше указанному плану, клиническое выздоровление наступило у 12,6% больных, значительное улучшение у 46,9% больных, улучшение у 34,7%, а у 4% больных кожно-патологический процесс остался без особых изменений, а всего у 1,8% больных (6) в процессе лечения продолжали появляться новые гипо- и депигментированные пятна.

Таким образом, комплексный метод лечения детей больных витилиго с учетом активности кожно-патологического процесса при умелом пользовании УФО повышает эффективность терапии со стороны кожи и нормализует нарушенных обмен веществ.

ВЫВОДЫ

1. До составления плана лечения для детей больных витилиго, необходимо всесторонне обследовать, больных проконсультировать смежными специалистами, при наличии сопутствующих заболеваний их надо устранить до начала противовитилигинозного лечения.
2. Определит активность кожно-патологического процесса по нами предлагаемой алгоритма.
3. Фуранокумариновые препараты и УФО терапию надо назначать только после стабилизации кожного процесса

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До начала лечения детей больных витилиго необходимо определить активность кожно-патологического процесса по индексу VIDA, что имеет важное значение при определении тактики лечения.

2. До стабилизации кожно-патологического процесса не назначать фотосенсибилизаторы, УФО и другие раздражающие препараты.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья // Лечение детей больных витилиго // Абдуллаев М.И., Шайматов М.Ж. // Новый День в Медицине 3(11) 2015, стр 84-86
2. Статья // Течение хламидийной инфекции с поражением глаз // Абдуллаев М.И., Шайматов М.Ж. // Новый День в Медицине 1(17)2017, стр 89-91
3. Тезис // EXTERNAL TREATMENT OF CHILDREN WITH VITILIGO //I-Международный конгресс «Актуальные проблемы эстетической медицины и дерматологии» // Абдуллаев М.И., Шайматов М.Ж // г. Тошкент 23-24 сентябрь 2016 й. стр 115-116
4. Тезис // Клиническая характеристика исследованных детей, больных витилиго // Абдуллаев М.И., Шайматов М.Ж. // Дерматовенерология и эстетическая медицина № 2/2017 (34), стр 6-7
5. Тезис // Особенности клинического течения детской чесухи в зависимости от ВИДА вскармливания // Абдуллаев М.И., Шайматов М.Ж. // Дерматовенерология и эстетическая медицина № 2/2017 (34), стр 8
6. Тезис // Применение антиоксидантов в терапии детей больных витилиго // Абдуллаев М.И., Шайматов М.Ж. // «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуклари» Тезислар туплами 2-кисм abstract Тошкент, 17-18 апрел, 2018. стр 226-227

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев М.И. Морфофункциональное состояние желудка у детей, больных витилиго в процессе лечения: Автореф. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1993. –16с.
2. Абдуллаев М.И., Шахабиддинов Т.Т., Иванов В.И. Содержание некоторых фенолсодержащих соединений в моче у детей, больных витилиго // Вестн. дерм. и венерол. – 2003. - 6. – С.13.
3. Абдуллаев М.И. Значение биоценоза кишечника и эндогенных фенольных групп в развитии т течении витилиго у детей: Автореф ...док-ра. мед. наук. – Ташкент, 2005. – 12с.
4. Адаменко Р.Я. Гипоталамический синдром // Фельдшер и акушерка. – 1986. - 7. – С.16-19.
5. Актовегин - новые аспекты применения в практике: Сб.статей /Под ред. О.В. Концевой. – Москва: 1995. – 74 с.
6. Алексеев А.А., Лавров В.А. Ожоговая болезнь: патогенетические принципы и методы лечения //Анналы хирургии. -1996. - 3. -С. 24-28.
7. Алимханов К.Б. Лечение витилиго с учетом функционального состояния монооксигеназной системы печени: Автореф. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 1994. – 21 с.
8. Аманчаева Ж.А., Извекова О.В. Некоторые клиничко-иммунологические аспекты витилиго // Тез. докл. Актуальные проблемы дерматовенерологии (Ташкент, 2001) – Т.: 2001. – С.71-72.
9. Антоньев А.А., Завадский В.Н. Профессиональное витилиго: этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, диспансерное наблюдение // Вестник дерматол. и венерол. – 1995. - 4. – С.14-18.
10. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции // Вестник дерматол. и венерол. – 2003. - 3. – С.14-17.

- 11.Арифов С.С. Значение силы центральной и тонуса вегетативной нервной системы в клиническом течении витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1996. - 5. – С.4-5. 20
- 12.Арифов С.С. Использование местного иммуномодулятора элидел в терапии витилиго // Сборник научно-практич. конференции “Актуальные проблемы дерматологии и венерологии”: Тез. докл. (Карши 13-14мая) - 2005. – С.151-153.
- 13.Арифов С.С., Давлетова Л.С. Распространенность витилиго в различных регионах Узбекистана //Новости дерматол. и венерол. – 2002. - 2. –С. 20-22. 23
- 14.Арифов С.С., Исмаилова Г.А., Холидова Х.Р. и др. Иммунный статус у больных витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1994. - 1. – С.19-20.
- 15.Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – Москва: Медицина, 1999. – 137 с.
- 16.Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Синдром повышенного внутричерепного давления у детей // Рос. вестн. перинатол. и неонатол. – 2003. - 4. – С.45-49.
- 17.Бичкаева Ф.А. Ткачев А.В. Бойко Е.Р. Особенности обменных процессов при проведении глюкозотолерантного теста у жителей европейского севера // Клиническая лабораторная диагностика. - 11. – 2004. – С.35-37.
- 18.Блуме Г., Тайхмюллер Рови Э., Орндорф С. Липосомальные растительные препараты для осветления кожи // Косметика&Медицина. – 2001. - 1. – С.25-31.
- 19.Большая энциклопедия народной медицины: Справочник / Москва: Эксмо, 2005. – 278 с.
- 20.Борисенко К. К. Некоторые вопросы патогенеза и лечения витилиго: Автореф... кад. мед. наук. – М., 1970 – 18 с.
- 21.Борисенко К.К. и др. Кожные и венерические болезни / К.К.Борисенко, Ю.Н.Кошевенко, Р.А.Капкаев . – М: Медицина, 1999. – 428-431 с.

- 22.Ваисов А.Ш. Роль гормонального дисбаланса в патогенезе и течении витилиго. Разработка комплексного метода фототерапии в условиях жаркого климата: Дисс... д-ра. мед. наук. – М.,1989. – 280 с.
- 23.Ваисов А.Ш., Арифов С.С., Тухватулина З.Г. Ультраструктурный анализ кожи у больных витилиго в процессе ПУВА-терапии в сочетании с препаратом мелагенин // Вестн. дерматол и венерол. – 1994. - 3. – С.4-6.
- 24.Ваисов А.Ш., Арифов С.С., Хасанов Д.С. Значение монооксигеназной ферментной системы в патогенезе и клиническом течении витилиго //Новости дерматол и венерол. - 1998. - 1. –С. 11-12. 48
- 25.Ваисов А.Ш., Муратходжаева Ш. Н. Ультраструктура кожи при фотохимеотерапии витилиго // Тез. докл. 8-го Вссоюз. съезда дерматовенерол. (Москва, 1985) – М.: Медицина, 1985. – С.46.
- 26.Вейн А. М., Вознесенская Т.А. Гипоталамический синдром // Врач.- 2000.- 4. - С.12-14.
- 27.Видадь Лекарственные препараты в России. – Москва: Медицина, 2003. – 149 с.
- 28.Видадь-специалист: дерматология и веерология: справочник. – Москва: АстраФармСервис, 2003. – 279с.
- 29.Волошин Р.Н., Мадорский В.В., Загускин С.Л. Влияние рефлексотерапии на эндокринные нарушения при витилиго // Вестн. дерм. и венерол. – 1999. - 4. – С.40-42.
- 30.Голубев В.Л. Корабельникова Е.А. Биоэлектрическая активность мозга у больных с невротическими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – 4. – С.38-42.
- 31.Гращенко Н.И. Сосудистые и нервные заболевания: Учеб. пособие. - М.: Медицина, 1977. – 315 с.
- 32.Гудзенко Ж.П., Картыш Г.А., Зайченко К.И. О патогенезе витилиго // Врач. Дело. – 1989. - 6. – С.95-96.

33. Давлетова Л.С. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости витилиго и объем медицинской помощи, оказываемой врачами общей практики // Медицин. журн. Узбекистана. – 2004. - 3. - С.7-10.
34. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Ткаченко С.Б. Комбинированная терапия витилиго с использованием иммуномодулятора и эксимерного света // Клини. дерматол. и венерол. – 2006. - 1. – С.80-81.
35. Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б. Роль сопутствующей патологии и факторов риска в развитии и течении витилиго // Клини. дерматол. и венерол. – 2006. - 1. – С.63-65.
36. Заваденко Н.Н., Кемалов А.И., Попов В.Е. Психоневрологические нарушения в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей // Лечащий врач. – 2005. - 6. – С.11.
37. Завадский В.Н., Малафеева Э.В. Состояние гуморального и клеточного иммунитета у больных профессиональным витилиго Сб. научн. трудов “Проф. заболевания кожи”. – Г., 1988. – 82-89 с.
38. Завадский В.Н., Соловей С.Н. Гормональная регуляция пигментообразования при витилиго // Гипофизарно-надпочечниковая система: Сб. науч. тр. Горьковского науч. исслед. кожно-венер. инсти-та. - Горький, 1972. - Т.31. - Ч.1.- С. 74-76.
39. Зверькова Ф.А., Качанов В.П., Караулина Л.П. и др. К вопросу о витилиго у детей // Врач. косметология.- 1980.- 4.- С.36-43.
40. Зверькова Ф.А. Болезни кожи у детей. – Сотис: Санкт-Петербург, 1994. – 212-215с.
41. Зоиров П.Т., Сохибова З.Н. К вопросу патогенеза витилиго // Тез. докл. VIII-Всерос. съезд (Москва, 5-7 сент. 2001) – М., 2001. – Т.1. – С.83.
42. Исмаилов Р.И. Секреция некоторых гормонов гипоталамо-гипофизарной системы у больных витилиго // Вестн. дерматл. и венерол. – 2006. – 2 – С.25-26.
43. Казей Н.С. Гипоталамический синдром пубертатного возраста: Лекция. – Москва: ЦОЛИУВ, 1990. – 16 с.

44. Капкаев Р.А. Витилиго // Вопросы этиологии, патогенеза, терапии некоторых дерматозов и болезней, передающихся половым путем: Сб. труд. научно-практич. конф. дермато-венерологов Рес. Узбекистан: Ташкент., 1993. - С. 6-7с.
45. Капкаев Р.А., Ваисов А.Ш. // Вестник дерматол. и венерол. - 1988.- 1.- С.10-12.
46. Капкаев Р.А., Ваисов А.Ш. Влияние витилиго на поведенческие реакции больного // Вестн. дерматол. и венерол. – 1988. - 1. – С.36-37.
47. Клинические рекомендации и фармакологический справочник: справочник /И.Н. Денисов, Ю.Л. Шевченко, Ф.Г. Назыров. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 215с.
48. Козловский И.В. Артериальная гипертензия: вопросы поддерживающей терапии // Терап. архив. – 2006. - 4. – С.51-53.
49. Коколина В., Артюкова О. Диагностика и лечение гипоталамического синдрома пубертатного периода // Врач. – 1997. - 3. – С.26-28.
50. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Ефремова Е.И. Механизмы развития витилиго: Современный взгляд на проблему // Клиническая дерматология и венерология. -2003. -2. –С. 7-10. 90
51. Кошевеко Ю.Н. Значение аутосенсбилизации в патогенезе витилиго // Вест. дерматол. и венерол. – 1986. - 9. – С.46-49.
52. Кошевенко Ю.Н. Психосоматические аспекты витилиго. – Мат. VI Всерос. съезде дермат. вен. – Челябинск, 1989. – С.20.
53. Кошевенко Ю.Н. Альфа-токоферол в комплексном лечении витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1989. - 10. – С.70-72.
54. Кошевенко Ю.Н. Витилиго: клиника, этиология, патогенез, лечение, реабилитация, профилактика. – Москва: Косметика и медицина, 2002. – С. 429-523.
55. Кошевенко Ю.Н. Иммунофлюоресцентные исследования при витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. -1982. - 8. С. 17-19. 98

56. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Патоморфологическая картина пораженной кожи. // Росс. ж. кож. и вен. бол. – 2000. - 1. – С.53-63.
57. Кошевенко Ю.Н. К обоснованию фототерапии витилиго // Вестник дерматол. и венерол. - 1987.- 8.- С.48-51.
58. Кошевенко Ю.Н. Комплекс терапевтических, оздоровительных и профилактических мероприятий, необходимый для лечения витилиго: метод. пособие для больных. – М.: Медицина, 1993. – 80 с.
59. Кошевенко Ю.Н. Метод ультрафиолетовой терапии больных витилиго. – Рац. предложение отраслевого значения №0-2763. - М. – 1986.
60. Кошевенко Ю.Н. Проблемы косметологической помощи больным витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1991. - 9. – С.59-62.
61. Кошевенко Ю.Н. Психологические особенности больных витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1989. - 5. – С.4-8. 100
62. Кошевенко Ю.Н. Психосоматические дерматозы в косметологической практике // Росс. ж. кож. и вен. бол. – 1999. - 6. – С.60-65.
63. Кошевенко Ю.Н. Психосоматические проблемы витилиго и пути их решения // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1998. - 5. – С.44-50.
64. Кошевенко Ю.Н. Результаты лечебной коррекции психовегетативных расстройств у больных витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1989. - 11. – С.37-39.
65. Кошевенко Ю.Н. Решение косметологических проблем – главная задача при оказании помощи больным витилиго. // Сб. науч. тр. “Хронич. дермат. Нов. асп. пат. и терап. ИППП”. – М. – 2000. – С.54-55.
66. Кошевенко Ю.Н. Роль иммунологических, вегетативных и психологических нарушений в патогенезе витилиго и методы их комплексной коррекции. – Дисс.... д-ра. мед. наук. - М., 1995. – 102 с.
67. Кошевенко Ю.Н. Конституциональные особенности больных витилиго. – Сб. тр. науч.-практ. конф. каф. кож. бол. ФУВ РГМГ «Вопросы дерматовенерологии и косметологии». – М. – 1998. – С.24-26.

68. Кошевенко Ю.Н. Фототерапия витилиго. Обоснование, особенности, клинический эффект (лекция) // Рос. журн. кож. и вен. болезней. - 2001. - 3. - С.58-65.
69. Кошевенко Ю.Н., Абрамов С.Н. Коррекция нейро-вегетативных расстройств при витилиго с помощью иглотерапии // Сб. тр. МНИИК “Новые косметические препараты и лечение заболеваний и косметических недостатков” (Москва, 1988) – М., 1988. – С.55-58.
70. Кубанова А.А. Кожные болезни. – Москва: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 21с. 28.
71. Львов А.Н. Психиатрия и психофармакотерапия. – М.: Медицина, 2004. – Т.6 – С. 5.
72. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней – М.: Медицина, 1985. – 157 с.
73. Маманов М.М., Мухиддинов Л. И., Давлетова Л.С. Узбекистонда витилиго (пес) касаллигининг жугрофик таркалиши // Новости дерматол. и венерол. – 2002. - 2. – С.53-54.
74. Мандель А.Ш. Эффективность лазерной фотохимеотерапии у больных с хроническими дерматозами: Автореф. ...д-ра мед. наук. –М., 1989. – С.30.
75. Мамедов М.Н. Олферьев А.М. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. кард. журн. – 2000. - 1. – С.44-47.
76. Маркелов В.Ф. Справочник-словарь болезней, симптомов, синдромов, терминов, понятий применяемых в дерматологии – Узбектстан, Навои, 2005. – 209 с.
77. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина. – 1993. – 234-238 с.
78. Мельник Б.Е. Робу А.И. Меланоцитстимулирующий гормон и адаптация. – Кишинев: Штинца, 1983. – 152 с.
79. Мордовцев В.Н., Суворова К.Н. Наследственные заболевания кожи. – Алматы, 1995. – 544 с.

80. Муратходжаева Ш.Н. Влияние фотохимиотерапии на состояние свободнорадикальных процессов у больных витилиго // Тез. Докл. 9-го Всесоюз. съезда дерматовенерологов (Алма-ата, 1991г.) - 1991.- С.283-284.
81. Муратходжаева Ш.Н. Фотохимиотерапия больных витилиго и ее влияние на состояние микроциркуляции кожи: Автореф... канд. мед. наук. – К., 1988. – 25 с.
82. Назыров Ф.Г. Гадаев А.Г. Руководство: общая врачебная практика. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 678 с.
83. Ормантаева С.К. Усовершенствованный метод лечения витилиго у детей на основе коррекции расстройств гепатобилиарной системы: Автореф... канд. мед. наук. – Алматы., 1998. – 30с.
84. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Пауков С.В. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: мифы и реальность // Клин. фармакол. и терапия. – 2006. - 1. – С.69-72.
85. Полятыкина Т.С., Александров М.В. Лечение гипертонической болезни в амбулаторных условиях // Терапевт. архив. - 1. –2006. – С.13-15.
86. Потапенко А.Я., Абиев Г.А., Рошупкин Д.И. и др. А. С. Рац. предложение №1355293, 1987 СССР.
87. Ровда Ю.И. Ровда Т.С. Современные аспекты артериальной гипертонии и метаболического синдрома у подростков // Педиатрия. – 2002. - 4. – С.82-86.
88. Ровда Ю.И., Болгова Т.С. К проблеме артериальной гипертонии и метаболического синдрома у подростков // Материалы 1X съезда педиатров России. Тез. докл. (Москва 12-22 февраля). –М.: 2001. – С. 488.
89. Рубанович В.М. Гипоталамическая патология и кожа. – Москва: Медицина. – 1971. – с.67-75.
90. Сергиенко В.И., Бодарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: “ГЭОТАР-МЕД”. – 2001. –256 с.
91. Сан Э.Е. Дерматология: Пер. с англ. – М-Ст-Петербур., 2001. – 272 с.

92. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – Москва, 2000. – С. 104-145.
93. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. – М.: “Медицина”, 1999. – С. 57.
94. Соловьев А.М., Ольховская К.Б. Применение лазера в дерматологии и косметологии // Лечащий врач. – 2005. – 6. – С.73-78.
95. Суколин Г.И. Витилиго. – Алма-ата, 1995. – С. 516-526.
96. Суколин Г.И. Особенность распространения витилиго в популяции Узбекистана // Тез. докл. 8-го Всесоюз. Съезда дерм.-вен. (Москва, 1985) – М: 1985. – С.220-221.
97. Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. – Москва: Медицина, 2000. – 38 с.
98. Тен В.Н. Усовершенствование метода фотохимеотерапии больных витилиго с учетом иммуногенетических факторов заболевания: Дисс... канд. мед. наук. – Т., 1999. – 124 с.
99. Терновой С.К., Синицин В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики // Терапевт. архив. – 2006. – 1. – с.10-12
100. Удотов О. Применение эрбиевого лазера для устранения пигментаций различной этиологии // Косметика & Медицина. – 2001. – 1. – С.61-62
101. Фролов Е.П., Дунаева Л.П. Экспериментальное моделирование кожных заболеваний. – Москва: Медицина, 1982. – 311-326с.
102. Халидова Х.Р. Анализ состояния системы иммунитета, гормонов щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин) и надпочечников (кортизол) у больных витилиго в процессе химеотерапии (ФТХ) и иммуокоррекции: Автореф. ... канд. мед. наук. – Т., 2000. – 18 с.
103. Хаманганова А.В., Глозман В.Н., Францева С.Ф. Витилиго у детей // Педиатрия. – 1979. – 4. – С.59-60. 183
104. Харитонов Н.И., Волнухин В.А., Гребенюк В.Н. и др. О дифференциальной диагностике витилиго и других гипомеланозов кожи // Вестник дерматол. и венерол. – 2002. – 3.- С.36-40.

- 105.Харитоновна Н.И. Современныа подходы к лечению витилиго // Вестник дерм. и вен. – 2004. - 2. – С. 24-27.
- 106.Харитоновна Н.И., Гребенюк В.Н. Современныа представления о патогенезе витилиго // Вестн. дерматол. и венерол. – 1995. - 5. – С.34-36. 185
- 107.Хасанов Д.С., Рахматов А.Б., Тен В.Н. Дифференцированныа методы лечения больных витилиго // Новости дерматол. и венерол. – 1998. - 1. – С.13-15. 186
- 108.Худойберганов Б.Х. Хоразм вилоятида витилиго касаллигининг эпидемиологик хусусиятлари. //Дисхромии, микозы и другие проблемы современной дерматовенерологии: Тез. стат. и докл. респ. симпоз. дерматовенер. – Ташкент, 1995. – С. 22-23.
- 109.Худолеева А.В. Патогенез витилиго // Вестник дерматол.- 1973.- 7.- С.78.
- 110.Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохтурргию – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 190 с.
- 111.Шадиев Х.К., Абдуллаев М.И. Клиническое испытание препарата «Купер» при лечении детей больных витилиго // Сб. научно-практ. конф. дермат.-вен. Р. Уз. – Ташкент, 1993. – 23с.
- 112.Шадиев Х.К., Абдуллаев М.И. Клинические особенности течения витилиго у детей. // Вестник дерматол. и венерол. - 1992. - 4.- С.29
- 113.Шадиев Х.К., Абдуллаев М.И., Ходжаева С.М. О наследственно-семейных формах витилиго // Тиббий-биологик фанлар ва тиббиет генетикасининг долзарб масалалари: проф. А.Т. Окилов таваллудидининг 70 йиллигига багишланган илмий анжумани маколалари туплами (Тошкент, 2000) – 270-271б.
- 114.Шадиев Х.К., Сулейманов К.С., Абдуллаев М.И. Клинические особенности течения витилиго у детей //Вестн. дерматол. и венерол. -1991. - 10. – С. 39-42.
- 115.Штульман Д.Р. Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии. – Москва: Медицина. – 1999. –76с.

- 116.Энциклопедический справочник медицины и здоровья: справочник. – Москва: ОлмаПресс, 2005. – 863 с.
- 117.Энциклопедический справочник современного лекарства: справочник. – Москва: ОлмаПресс, 2005. – 180 с.
- 118.Adachi S. Morii E. Kim D. Involvement of mi-transcription factor in exprssion of alpha-melanocyte-stimulating hormone receptor in cultured mast cells of mice // J Immunol. – 2000. – 164. – P.855-860.
- 119.Al. Aboosi M.M., Ajam Z.A. Oral photochemotherapy in vitiligo. // Int. J Dermatol. - 1995. – vol.34. – P.206-208.
- 120.Andersson R. The Significane and Potensial Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Barrier Homeostasis // Scan. J.Gastroenterol. – 1997. – v.32 (11). – p.1073-1083.
- 121.Andreassi L., Pianigiani E., A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo // Int. J Dermatol. – 1998. – vol.37. – P.595.
- 122.Appleton R., Baldwin T. Management of brain-injured children // Oxford University Press. – 1998. – P.257.
- 123.Arenberg P., Broz L., Vesely P. et all. // Folia Biol (Krakow). – 2000. – vol. 46. – P.157-160.
- 124.Aubin F., Humbert P., Agache P. J. Dermatol. Sci. – 1994. - vol.7. - 3. - P.176-184.
- 125.Beazley W.D., Gaze D., Panske A., Panzig E. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo //Br. J Dermatol. -1999. – v. 141. – 2. –p. 301-303. 211
- 126.Behl P.N., Bhathia R. K. 400 cases of vitiligo a clinicotherapeutic analysis. // Ind. J. Dern'atol. - 1872., - v. 17. - p.51-56. 212
- 127.Berger T., Kiesewetter F. Psoriasis confined strictly to vitiligo areas – a Koebner-like phenomenon? // J of the EADV. – 2006. – 2 – P.178-183.
- 128.Bernard R.W., Beran S.J., Rusin L. Microdermabrasion in clinical practice // Clin. Plast. Surg. – 2000. – vol.27. – P.7.

129. Blum S, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? // *Curr Issues Intest Microbiol.* -2003. –v. 4 (2). –p.53-60. 220
130. Boersma B., Westerhof W., Bos J. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting; results in nineteen patients // *J Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – v.33. – p.990-995.
131. Boersma B.R., Westerhof W., Bos J.M. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting results in nineteen patients // *J Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – vol.33. – P.5.
132. Bologna J.L., Pawelek J.N. Psychological aspects of vitiligo // *Am. Acad. Dermatol.* – 1988. – vol.19. – P.217-255.
133. Bonifati C. Impara G. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo // *J of the EADV.* – 2006. - 1. – p.63-65.
134. Bonifati C., Impara G., Morrone A. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo // *J of the EADV.* – 2006. - 1. – p.63-65.
135. Bor S., Feiwel M., Chanarin I. Vitiligo and its aetiological relationship to organ-specific autoimmune disease // *Br. J dermatol.* – 1969. – vol.81. – P.83.
136. Bose S.K. Is vitiligo a result of migration of melanocytes to bed local environment? // *J. Dermatol.* – 1994. – vol.21. – P.984.
137. Buc M., Fazekaz D., Cechova E. Occurrence rates of HLA-DRB1, HLA-DQB1, and HLA-DRB1 alleles in patients suffering from vitiligo // *Europ. J. Dermatol.* -1998. –v. 8 (1). – P. 13-14.
138. Buettner G.R. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alfa-tocopherol and ascorbat. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1993. – vol.300. – P.535-543.
139. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics. Marteau P, Seksik P, Lepage P, Dore J. // *Mini Rev Med Chem.* -2004. –v.4 (8). – P. 889-896.

- 140.Chren M.M., Lasek R.J., Sahay A.P. et al. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases // *Cutan Med.* – 2001. - 5. – P.105.
- 141.Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T., et all. // *Immunol Lett.* -2004. –v. 15(2-3). – P. 97-108
- 142.Cui J., Arita Y., Bystryn J. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo // *J Invest Dermatol.* – 1993. – v.100. – P.812-815.
- 143.Douglas W.S. Differential diagnosis of vitiligo // *Abstr. Of the 12-th Congress of the EADV (Barselona, Spain, 15-18 Oct.)* – 2003. – P. 22-4.
- 144.Eberlein-Konig B.& Fesq H. Antioxidants, pigmentation and protection // *Abstr. of the 12th Congr. of the EADV (Barselona, Spain, 15-18 Oct.)* – 2003. – S 22-6. – P.31
- 145.Falabella R., Arrunategui A., Barona M. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation // *J Acad. Dermatol.* – 1995. – v.32. – P.228-232.
- 146.Feier V., Koreck F., Drugarin D. Modification of lymphocyte subpopulations and interleukine 4 serum levels in nonsegmental vitiligo // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV).* -1999. – v 12 (2). – P. 323 250
- 147.Fizpatrick T.B. Mechanisms of phototherapy of vitiligo. // *Arch. Dermatol.* - 1997. – vol.133. – P.1591-1592.
- 148.Fukai K., Ohno A., Fujiwara H.eEt al. Hypomelanosis of Ito // *World Congress of Dermatology, 18-th: Abstracts.* New York, 1992. – P.69.
- 149.Goldman L., Blaney D. Topical therapy with dihydroxyacetone // *Brit. Clin.*- 2005. – P.53.
- 150.Gomes L., Mejia M. Vitiligo – depigmentation with phenol // *Abstr. of the 20th World Congress of Dermatol (Paris, 1-5 july, 2002)* – 2002. – P 1897.
- 151.Grimes P.U. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. // *Clin Dermatol.* – 1997. - vol.15. – P.429-432.

- 152.Han G.Z., Shao C.G. et al. The therapeutic effect of Sicorten ointment in patients with vitiligo // Brit. clin. pract. – 1985. – vol.39. – 11-12. – P.434-436.
- 153.Ismagilov A.I. Medical-social characteristics of vitiligo morbidity in some region of Uzbekistan // Abstr. of the 13th Congr. of the EADV (Florence, Italy, 17-21 novem. 2004) – 2004. – P09-55. – P.407.
- 154.Ismailova G.A., Khalidova Kh.R. Risk factors of immune insufficiency in patient with vitiligo // Journal of the EADV. – 1999. – v.12 (2). – p.323. 277
- 155.Kagan V.E., Serbinova E.A. Recycling of vitamin E in human low density lipoproteins. // J. Lipid. Res. – 1992. – vol.33. – P.385-39.
- 156.Kao C.H.,Yu H.S. Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo. // J Dermatol. - 1990. – vol.17. – P.287-296
- 157.Khalid M., Majtaba G. Response of segmental vitiligo to 0,05% clobetason propionat cream // Int. J Dermatol. - 1998. – vol.37. - 9. – P.705-708.
- 158.Lonts W. Treatment of stable vitiligo with standardised melanocyte transplantation // Abstr. of the 20th Congress of Dermaology. - Paris, 2002. – P1903.
- 159.Lotti N.M. Vitiligo: many problems and some solutions //J of the EADV. - 2004. - v. 18. s.1. – P. 34. 294
- 160.Mai D., Omohundro C. Chhildhood vitiligo successfully treated with bath PUVA // Pediatr Dermatol. – 1998. – 15. - P.53-55.
- 161.Menchini G., Tsourelis-Nikita E.& Lotti T. Laser and UVB-narrowband treatments // Abstr. of the 12th congr. of the EADV. -Spain, 2003. – S 22-8. – P.31.
- 162.Miyauchi S., Hashimoto K. Epidermal Langerhans cells undergo mitosis during the early recovery phase after ultraviolet-B irradiation. // J. Invest Dermatol. – 1987. – vol.88. – P.703-708.
- 163.Morrone A., Picardo M., Chiara De Luca et al. Pigment Cell Res. – 1992. – vol.5. – P.65-69.
- 164.Mosher D.B. et al. Disorders of pigmentation / D.B. Mosher, T.B.Fitzpatrick, Y. Hori in Dermatology in general medicine. – 1993. – vol.1. – P.903.

- 165.Mosher D.B., Fitzpatrick T.B., Ortonne J.P. Abnormalities of pigmentation. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1986. – p.794-876.
- 166.Naughton G.K., Eisinger M., Bystrin I.C. // *J Exp. Med.* - 1983. – vol.158. – P.246.
- 167.Njoo M. D., Das P.K., Bos J.D. Association of the Kobner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris // *Arch Dermatol.* – 1999. – v.135. – P.407-413.
- 168.Njoo M., Westerhof W. Vitiligo pathogenesis and treatment // *Am. J Clin. Dermatol.* – 2001. – v.2. – P.167-181.
- 169.Njoo M.D., Bos J.D., Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band UVB radiation therapy // *J Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – vol.42. – P.245.
- 170.Njoo M.D., Vodegel R. M. et al. Depigmentation therapy in vitiligo with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – vol.42. – P.760-769.
- 171.Nordlund J. Vitiligo // *New-York.* – 1986. – p.99-127. 328
- 172.Olsson M.J. Transplantation of melanocytes in vitiligo. // *Br. J. Dermatol.* – 1995. – vol.132. – P.587-591.
- 173.Ongenae K. Dierckx L. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage // *Dermatology.* – 2005. – v.210. – P.279-285.
- 174.Ongenae K., Beelaert L., N van Geel Psychosocial effects of vitiligo // *J of the EADV.* - 2006. - 1. – P.1-9.
- 175.Ortonne J. P. Vitiligo pathogenesis: what's new? // *Abstr. of the 12th Congress of the EADV.* - Spain, 2003. – S22-2. – P.30
- 176.Ortonne J., Mosher D. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin // *New York*, 1983. – 121p.
- 177.Ortonne J.P., Bose S.K. Vitiligo: Where do we stand? – *Pigment Cell Res*, 1993. – vol.6. – P. 99.

- 178.Ortonne J.P., Mozher D.E., Fitzpatrick T.B. Vitiligo and other hypomelanoses of haier and skin // London, 1983. – 683p.
- 179.Parsaad D., Dogna S., Kanwar A. Quality of life in patients with vitiligo // Health Qual Life Outcomes. – 2003. - 1. – P.58.
- 180.Parsad D., Kanwar Aj. Psoralen-ultraviolet A vs. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo // J of the EADV. – 2006. – 2. – P.175-177.
- 181.Passeron T. Topical tacrolimus and 308nm eximer laser a synergistic combination for the treatment of vitiligo. // Abstract of the 13-th congress of the EADV – Florence, 2004. - P.56.
- 182.Picardi A., Pasquini P., Cattaruzza M. Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case-control study // Psychother Psychosom. – 2003. –v.72. – P.150-158.
- 183.Porter J. The psychological effects of vitiligo: response to impaired appearance // Vitiligo: a Monograph on the Basic and Clinical Science, Blackwell Science, Oxford. - 2000. – P.97-100.
- 184.Porter J., Benf A.H. et al. Psychosocial effect of vitiligo: a comparison of vitiligo with “normal” control subjects, with Psoriasis patients and patients with other pigmentary disorders. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1986. – vol.15. – 1. – P.220-224.
- 185.Porter J.R., Beuf A.H., Lerner A. The effect of vitiligo on sexual relationships //J. Am Acad Dermatol -1990. –v. 22. –p. 221-222.
- 186.Postnikova E. A., Efimov B. A., Volodin N.N. Search of promising strains of bifidobacteria and lactobacillus for the development of new biopreparations // Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. – 2004. – vol.2. – P.64.
- 187.Pozo-Roman T., Gonzalez-Lopez A. Psoralen crem plus ultraviolet A photochemotherapy (PUVA cream): our experience // J of the EADV. – 2006. – 2. – P.136-141.
- 188.Radmanesh M. J Eur. // Acad Dermatol Venereol. – 2000. –vol.14. – P.149-152.

- 189.Schallreuter K.U. How can we currently manage vitiligo?. J of the EADV. - 1999. -v. 12. 2. - P. 70. 369
- 190.Schallreuter K.U., Pittelkov M.R., Wood J.M. Free radical reduction by thioredoxin reductase at the surface of normal and vitiliginosus human keraatinocytes // J. Invest. Dermatol. -1986. - v.87. - P.728-732.
- 191.Seiter S., Ugurel S., Tilgen W., Reinhold U. // Int J Dermatol 2000. - vol.39. - P.624-627.
- 192.Sharquie K.E. Vitiligo // Clin. Exp. Dermatol. - 1984. - v.9(2). - P.117-126.
- 193.Silberg N.B., Travis L., Mancini A.J. et all. // Am Acad Dermatol. - 2004. - 51. - vol. - P.760-6.
- 194.Steinkrause V., Mensing H. Adrenergic mechanism in human skin. - New York, 1983. - p.301.
- 195.Taieb A. The management of vitiligo in children.- J of the EADV. -1999. -v. 12. 2. - 35 p.
- 196.Tjioe M., Gerritsen M.J., Juhlin L., van de Kerkhof PCM. 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 Venerol. - 2002. - vol.5. - P.71
- 197.Turda C., Benedek F.& Baba I. Vitiligo and endocrine disorders // Abst. of the 13th Congress of the EADV (Florence, Italy, 17-21 novem., 2004) - 2004. - P09-39. - P.403.
- 198.Van den WijngaardR., Wankowicz-Kalinska A., Caroline Le Poole et all. Local immune response in generalized vitiligo patients. // Lab Invest. - 2000. - vol. 80. - P.1299-1309.
- 199.Westerhof W. Surgical treatment of vitiligo // Abstr. of the 12th Congr. of the EADV (Barselona, Spain, 15-18 Oct.) - 2003. - S 22-7. - P.31.
- 200.Westerhof W. Vitiligo. Management update // Skin Ther lett. - 2000. - 5. - vol.6. - P.1-5.
- 201.Wu C., Yu C. Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions // J Dermatol Sci. - 2000. - v.23. - P.53-62.

202.Yalcin B., Sahin S., Karaduman A. et all. // J Am Acad Dermatol. – 2001. – vol. 44. – P.634-637.

203.Zhenfly L. Study on Nkcell activity and IL-2 producing ability of the peripheral blood lymphocytes in patients with vitiligo – New York, 1992. – P.136.