

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 616.5-003.829.85-08

Дустмуратов Эркин Нуриддинович
«Эффективность применения препарата «Депресс» при
ВИТИЛИГО»

5A720108–Дерматовенерология

диссертация
на соискание академической степени магистра

Научный руководитель: кандидат медицинских наук

Доц. Абдуллаев Д.М.

Самарканд-2013

ВЕДЕНИЕ	2
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1. Современный взгляд на этиологию и патогенез витилиго.	6
1.2. Особенности клинической течение витилиго	10
1.3. Меланогенез и его регуляция в норме.	16
1.4. Варианты клинических проявлений витилиго.	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Характеристика клинического материала.	31
2.2. Методика ПУВА-терапии с применением фурокумаринов.	33
2.3. Результаты использования ПУВА-терапии для лечения больных витилиго	34
2.4. Методика использования ПУВА в сочетании с депрессом (ПУВА + антидепрессант)	35
2.5. Общий порядок оценки изучаемых параметров	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
3.1. Клинические проявления и эпидемиологическая характеристика больных витилиго	39
3.2. Особенности лечения больных витилиго с заболеваниями ЖКТ	51
3.3 Исследование ферментативной функции печени у больных витилиго с помощью антипиринового теста.	54
3.4. Результаты лечения после ПУВА-терапии и антидепрессанта.	57
Заключение	63
Выводы	73
Практические рекомендации	74
Список использованных литератур	75

Введение

Актуальность проблемы этиологии, патогенеза и лечения витилиго определяется, прежде всего, тем, что им страдает 1-2% населения нашей страны, а в отдельных странах заболеваемость достигает 10% (63). С другой стороны, распространение витилиго в популяции характеризуется отсутствием клинически и экспериментально подтвержденных представлений о механизмах его развития, а также недостаточно эффективными методами лечения, затрудняющими социально-психологическую адаптацию больных, существенно снижающими их трудовую активность.

Удельный вес витилиго в ряду других заболеваний кожи не велик. По данным различных авторов, он составляет от 0,6 до 4% (4,12). Однако в последние годы значительно увеличилась обращаемость больных по поводу этого заболевания. В Центральной Азии частота встречаемости витилиго наиболее высока и в некоторых районах достигает 10% (31). Отмечается значительный рост заболеваемости данным дерматозом в Ростовской области по сравнению с предыдущими годами.

Для достижения клинического эффекта приём фотосенсибилизирующих препаратов сочетают с облучением депигментированных участков кожи УФ-светом, так как УФ-облучение угнетающе действует на клетки Лангерганса и стимулирует меланоциты, способствует выделению в кровь факторов роста, пролиферации меланоцитов и других клеток – кератиноцитов, фибробластов (14,21,36). Наиболее эффективен приём препаратов в сочетании с длинноволновым УФ-облучением (длина волны 320-390 нм), так называемым методом ПУВА-терапии или фотохимиотерапии (ФТХ). В связи с недостаточной активностью надпочечников больным витилиго назначают внутримышечные инъекции кортикотропина (ежедневно в дозе 10-20 ЕД, на курс лечения 200-300 ЕД) в сочетании с ПУВА-терапией (3,66,71). Для

достижения лучших результатов лечения больным так же назначали неспецифические стимуляторы коры надпочечников. Иногда рекомендуют применение при витилиго непосредственно кортикостероидов – преднизолона, преднизона (25,33).

Интересным является сообщение об использовании ПУВА-терапии в сочетании с наружным применением экстракта плаценты, который содержит тирозин – предшественник меланина, медь, пантотеновую кислоту, активирующую ионы меди, а также кортикостероиды. Совокупность этих веществ обуславливает выраженный терапевтический эффект, усиливающийся при проведении в промежутках между курсами ПУВА-терапии лечения экстрактом плаценты и инфракрасным облучением.

Цель исследования

Разработка лечения витилиго с использованием фотосенсибилизаторов на фоне ПУВА-терапии, а также применение из группы антидепрессантов препарата депресса, с учетом новых данных о патогенетическом значении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), спектра высших жирных кислот (ВЖК), уровня тиреоидных гормонов и особенностей генетического обследования.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости населения.
2. Разработать метод комбинированного лечения с использованием лекарственных средств ПУВА и антидепрессант.
3. Изучение результатов комбинированного использования лекарственных средств ПУВА и антидепрессант.

Научная новизна

Впервые разработан и апробирован комплексный метод лечения

витилиго. Сущность способа состоит в том, что использованы фотосенсибилизирующие лекарственные средства (аммифурин) и стимуляторы меланогенеза (мелагенин и плацентоль) на фоне ПУВА-терапии, а также в некоторых случаях применение препарата депресса у больных с депрессивных состояниях.

Проведено полное исследование дерматоглифики больных витилиго и сделаны выводы в комплексе с полными иммунологическими исследованиями. Отработана методика гепатопротекции как элемента оптимизации лечения витилиго. Установлено патогенетическое значение при витилиго иммунных комплексов и спектра высших жирных кислот.

Предложены новые методы лечения заболевания: фотохимиотерапия (ПУВА), ПУВА + антидепрессант.

Практическая значимость работы

На основании клинических и лабораторных исследований разработан комплексный метод лечения витилиго, позволивший повысить эффективность лечения данного дерматоза. Комплексное обследование больных витилиго позволило показать патогенетическую значимость нарушений циркулирующих иммунных комплексов.

Разработаны оптимальные методы лечения больных витилиго (ПУВА-терапия + антидепрессант).

Проведена оценка терапевтической эффективности нового комплексного метода лечения (ПУВА, антидепрессант, в сравнении с традиционными методами лечения (ПУВА-терапия и др.).

Изучено изменение иммунологического статуса у больных витилиго на фоне комплексного лечения.

По результатам T_3 , T_4 , кортизола в крови дана комплексная оценка состояния эндокринного статуса при витилиго. Из приведенных результатов

содержания гормонов и их соотношения у больных витилиго можно рекомендовать комплексное лечение, нормализующее нарушения и значительно уменьшающее побочные явления использования фотосенсибилизаторов и ПУВА -терапии

Проведено сравнение различных методов лечения витилиго (ПУВА, ПУВА + плацентоль, ПУВА + антидепрессант).

Внедрение в практику

Результаты исследований внедрены в практику городского кожно-венерологического диспансера г. Самарканда. Кроме того, они используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий на лечебном, педиатрическом и медицинско- педагогического факультетах СамМИ, а также на факультете усовершенствования врачей.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, библиографического указателя, содержащего 83 отечественных и иностранных источников. Объем диссертации – 82 печатных страницы формата А4, включая 17 таблицы. По теме диссертации опубликовано 3 научных работ.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на этиологию и патогенез витилиго.

Витилиго встречается в мире с частотой 1-4% (9) и приводит к серьезным психо-эмоциональным нарушениям. Так, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) при данном гипомеланозе составляет 4,95, что значительно меньше ДИКЖ при распространенном вульгарном псориазе - 6,26 (6,34).

Вопросы синтеза меланина и регуляции деятельности пигментных клеток остаются мало изученными. Известно, что в патогенезе витилиго важную роль играют количественные изменения меланоцитарной системы, проявляющиеся в снижении количества меланоцитов и меланина в коже больных (18,42). Данные отечественных и зарубежных исследователей весьма противоречивы в вопросе: «Сохраняются ли меланоциты в очагах витилиго и являются ли они активными?» (27,76). Большинство авторов придерживаются трех основных теорий патогенеза витилиго: аутоиммунной, нервной и теории самодеструкции меланоцитов (3,29,33). Предполагается также, что в развитии витилиго играют важную роль дефицит в организме малоизученных меланоцитарных факторов роста, оксидативный стресс, а также повышенная чувствительность меланоцитов к экстрацеллюлярным факторам (5,18,68). В последние годы в литературе обсуждается роль программированной клеточной гибели меланоцитов - апоптоза в патогенезе витилиго (3,26,51).

Число методов терапии витилиго значительно возросло за последние 30 лет, однако все они являются паллиативными. В зависимости от стадии и длительности заболевания, локализации и распространенности высыпаний

при этом гипомеланиозе применяются фототерапия, трансплантация кожи или аутологичных меланоцитов, иммуномодулирующая и кортикостероидная терапия как самостоятельно, так и в комбинации (7,32,67). Среди терапевтических методов самые обнадеживающие результаты были получены при использовании узкополосных источников УФВ с максимумом излучения в диапазоне 308-311 нм (2,30,56). С этой точки зрения появление ультрафиолетовых лазеров, излучающих монохромный когерентный свет, соответствующий середине диапазона УФВ - 308 нм, представляет особенный интерес для дерматологов (7). Единичные зарубежные исследователи сообщают об эффективности применения эксимерного ультрафиолетового лазера у больных витилиго (14,43). Таким образом, выяснение характера морфо-функциональных изменений кожи больных витилиго под влиянием излучения эксимерного лазера с длиной волны 308 нм представляет очевидный интерес и является актуальным.

Актуальность проблемы этиологии, патогенеза и лечения витилиго определяется, прежде всего, тем, что им страдает 1-2% населения нашей страны, а в отдельных странах заболеваемость достигает 10% (34). С другой стороны, распространение витилиго в популяции характеризуется отсутствием клинически и экспериментально подтвержденных представлений о механизмах его развития, а также недостаточно эффективными методами лечения, затрудняющими социально-психологическую адаптацию больных, существенно снижающими их трудовую активность.

Удельный вес витилиго в ряду других заболеваний кожи по данным различных авторов составляет от 0,6 до 4% (65). Однако в последние годы значительно увеличилась обращаемость больных по поводу этого заболевания. В Центральной Азии частота встречаемости витилиго наиболее высока и в некоторых районах достигает 10% (20). Отмечается значительный рост заболеваемости данным дерматозом в Ростовской области по сравнению

с предыдущими годами.

Образование меланина является одним из проявлений защитной функции кожи и специфическим механизмом защиты организма от ультрафиолетового облучения.

Нарушения меланиновой пигментации (меланозы) имеют разнообразные клинические проявления и отличаются большим разнообразием нозологии. Общепризнанной классификации меланозов не существует. Однако отдается предпочтение классификации, позволяющей группировать эти дерматозы по ряду признаков: по происхождению - на врожденные и приобретенные, на первичные и вторичные; по распространенности - на локализованные и генерализованные; по характеру окраски - на гипермеланозы и гипомеланозы. Наиболее распространенным заболеванием среди гипомеланозов является витилиго (45,67).

Витилиго характеризуется возникновением на коже очагов депигментации, при гистологическом исследовании которых обнаруживается отсутствие, либо резкое снижение содержания меланина.

Распространенность этого дерматоза в различных этнических группах разнообразна. Так, распространенность витилиго составляет 1-2% среди европейской популяции, 3-4% от всех известных дерматозов по обращаемости в поликлинику (4). В Центральной Азии частота встречаемости витилиго наиболее высока и в некоторых районах достигает 10% (8).

Витилиго может начаться в любом возрасте, но чаще всего заболевают дети и юноши до 20-летнего возраста (23,64). В 60% случаев витилиго начинается в детском возрасте (16,43,62). Имеются также литературные данные о врожденном витилиго (27,29,36,61). Таким образом, данной патологией страдают преимущественно социально активные люди, у которых

наличие косметического дефекта оказывает существенное влияние на качество жизни.

Не смотря на то, что появление депигментированных пятен при витилиго не сопровождается какими-либо субъективными ощущениями, косметический дефект, возникающий у больных витилиго, вызывает психоэмоциональные расстройства в виде выраженной психологической дезадаптации и акцентуации характерологических особенностей личности, усугубляющиеся нездоровым интересом и неэтичными вопросами окружающих, а также часто несерьезным отношением врачей(12,31).

Изучению этиологии, патогенеза витилиго и поиску надежных методов лечения этого дерматоза посвящены исследования многих ученых. Были выявлены изменения в иммунном статусе, нейроэндокринные нарушения, изменения окислительно-восстановительных процессов в организме больных витилиго. Также были выделены генетические маркеры данного заболевания. Однако, существующие на сегодняшний день результаты научных исследований, направленные на изучение патогенеза витилиго часто носят противоречивый характер, и единого мнения о патогенетической значимости обнаруженных отклонений в развитии данного дерматоза не сформировалось. Возможно, неудачи в определении ведущих механизмов развития витилиго связаны в отсутствии комплексного систематического подхода в проведении научных исследований. На сегодняшний день в этом направлении проводились лишь разрозненные, лишенные последовательности научные работы, а предложенные методики лечения не нашли широкого распространения в клинической практики в силу недостаточно высокой эффективности или трудоемкости их воспроизведения (54,58).

Тем не менее, в настоящее время сформировались основные, наиболее достоверные концепции патогенеза витилиго: генетическая

предрасположенность, изменения в отношении окислительно-восстановительных процессов, протекающих в организме, и, в частности, нарушение баланса антиоксидантных и прооксидантных механизмов, концепция влияния измененного иммунного статуса пациентов.

Соответственно предлагались и различные подходы к терапии витилиго: от щадящих (защита от УФО, камуфляж) до стимулирующих пигментные клетки с помощью фототерапии, фурукумаринов и прочих методов, результаты которых, однако, не удовлетворяли как исследователей, так и практических врачей.

Таким образом, продолжение научных исследований, направленных на уточнение патогенеза витилиго и разработки адекватных, эффективных и безопасных методов лечения является одним из актуальных направлений современной дерматологии (11,19).

1.2. Особенности клинической течение витилиго

Витилиго (от латинского слова *vitium* – порок + суффикс *-igo* = «порочная болезнь») – приобретенное хронически протекающее заболевание кожи из группы дисхромий, характеризующееся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту, слиянию вследствие отсутствия либо снижения содержания меланина в коже.

О наблюдении за людьми с белыми пятнами на коже было известно еще за много веков до нашей эры. Так в древнеегипетском папирусе Эберса дано описание двух типов белых пятен: первый, с опухольями и другими изменениями, второй, только изменение цвета. В древней Руси витилиго называлось «песью», тем самым как бы подчеркивалось сравнение заболевшего с собакой, псиной.

В отдельную нозологическую единицу, как самостоятельное заболевание витилиго было выделено в 1842 году, когда Danielssen и Boeck научно доказали отличие проказы (лепры) от витилиго.

По данным Всемирной организации здравоохранения число больных витилиго в мире составляет от 0,2 до 8% от численности всего населения, в среднем около 30 млн. человек (22,57).

Заболевание может начаться в любом возрасте, но в 70% случаев до 25 лет, а дети моложе 12 лет составляют 25% всех больных витилиго, в том числе грудного возраста и даже новорожденные. Чаще всего заболевание появляется в весенне-летний сезон. В последние годы отмечается увеличение числа больных, как среди взрослого, так и детского населения. Возникшее однажды заболевание может длиться сколь угодно долго, вплоть до конца жизни, ибо самопроизвольное исчезновение витилиго встречается крайне редко. Половых особенностей витилиго не отмечается. Большинство исследователей отмечает, что среди больных витилиго примерно 2/3 составляют женщины. В то же время в среднеазиатских регионах к врачам по поводу витилиго значительно чаще обращаются мужчины.

Актуальность проблемы витилиго на сегодняшний день связана со значительным влиянием его на психосоциальный статус пациента, что приводит к серьезным психо-эмоциональным нарушениям. Так, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) при витилиго составляет 4,95, что значительно меньше ДИКЖ при распространенном вульгарном псориазе (6,26), угревой болезни, атопическом дерматите.

Это заболевание распространено во всех странах мира. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, однако чаще всего оно развивается у женщин, а также молодых людей в возрасте до 20 лет. В последние годы отмечается увеличение числа больных, как среди взрослого, так и детского населения, особенно у лиц молодого возраста (10,83).

Витилиго заболевание, которое официальная медицина не очень-то жалуется. Считается, что оно жизни и здоровью не угрожает. Но это не совсем так. Может быть, угрозы для жизни и нет, но вред для здоровья очевиден. Ведь витилиго не только неприятный косметический дефект, но и более чем наглядное напоминание о серьезных нарушениях в организме. Витилиго - заболевание, сопровождающееся появлением белых пятен на коже, лишенной пигмента - меланина. Болезнь распространена во всех странах мира и поражает как женщин, так и мужчин. На сегодняшний день, отмечается увеличение больных среди детей и молодых людей. Очаги витилиго могут возникнуть на любом участке кожного покрова, кроме кожи ладоней и подошв. Болезнь сопровождается проявлением множественных или единичных обесцвеченных высыпаний, которые увеличиваются в размерах, соединяются между собой, распространяются и влияют на появление больших белоснежных участков кожи. Если пятна витилиго возникли на голове, то волосы также обесцвечиваются, и возникает преждевременная седина. Заболевание не считается заразным, оно не вызывает у пациента каких-либо ощущений зуда или боли, кроме как косметического дефекта, дискомфорта и психологического напряжения, которое испытывает больной. Витилиго (vitiligo) - одно из самых неизученных и сложных в лечении заболеваний. Оно может возникнуть в любом возрасте и проявляется появлением на коже белых пятен, то есть участков лишенных пигмента - меланина. Это заболевание распространено во всех странах мира. В последние годы отмечается увеличение числа больных, как среди взрослого, так и детского населения, особенно у лиц молодого возраста.

Витилиго – это заболевание древнее, как и само человечество. Записи о нём были найдены в древние века, а позже в арабских и индийских текстах. У некоторых рас это заболевание было дискриминирующим. Например в Индии Витилиго для человека имело очень тяжелые последствия: его

исключали из общества, как прокаженного. Эту болезнь называли «людская жертва богам».

Название Витилиго происходит от латинского (*vitium* – дефект, изъян, *vitelis* – белый)

Витилиго не инфекционное заболевание и не передаётся другим людям. Это не аллергическое заболевание.

Оно обусловлено потерей отдельными участками кожи способности к выработке пигмента вследствие отсутствия в меланоцитах фермента тирозиназы, катализирующего процесс пигментообразования. Большое значение в развитии витилиго имеют стрессовые состояния, перенесенные инфекционные заболевания, хронические болезни внутренних органов, интоксикации, контактирование кожи с некоторыми синтетическими тканями, физическая травма. Заболевание имеет, как правило, хроническое течение, морально угнетающее больного и вызывающее дискомфорт. Начинается болезнь с появления на коже слегка розовых или молочно-белого цвета пятен. Постепенно пятна увеличиваются, приобретают различную величину, четкие границы, округлые или овальные очертания. Очаги могут быть одиночными или множественными, располагаются на любом участке кожного покрова, чаще всего на открытых местах: на лице, на шее, верхних и нижних конечностях.

Витилиго страдают 1-4 % людей. Может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего проявляется в раннем. У 50 % людей появляется до 20 лет. Им болеют одинаково и мужчины, и женщины всех рас.

Витилиго — одно из самых сложных в плане лечения заболеваний. Оно может возникнуть в любом возрасте и проявляется в виде белых пятен на коже, а его природа до конца не изучена. Витилиго часто пишут и произносят с ошибкой: вителиго, ветелиго, ветилига, витилига, ветилиго. В последние годы исследователи проявляют к нему большой интерес из-за постоянно

растущего числа больных, особенно среди молодежи. Причина тому — многочисленные стрессы.

Витилиго — это относительно распространенный тип кожного заболевания (около 3-4% жителей планеты имеют его), проявляющийся в виде хаотично разбросанных по телу белых пятен, которые образуются в результате разрушения или ослабления клеток, где вырабатывается пигмент (меланоциты). Причина этого пока неизвестна, но есть определенные подвижки в плане исследований (41,79).

Многие врачи считают, что витилиго — это аутоиммунное заболевание, но при этом не могут точно сказать, что именно вызывает такую реакцию организма. При витилиго страдает лишь цвет кожи — структура и все прочие качества остаются неизменными. Единственный побочный эффект витилиго — ухудшающееся в большинстве случаев психологическое состояние человека.

Можно с уверенностью сказать, что витилиго сегодня является глобальной проблемой, достаточно взглянуть на карту распространенности витилиго

Витилиго — это особая кожная патология, характеризующаяся снижением активности или полным отсутствием функциональной деятельности пигментных клеток — меланоцитов. Она проявляется в образовании белых пятен на коже, волосах или сетчатке глаз. В большинстве случаев заболевание отмечается у лиц, возраст которых не превышает 20 лет, но может наблюдаться и в более зрелом периоде жизни. В основном оно возникает в весенне-летний период и сопровождает человека постоянно. Больше половины зарегистрированных случаев приходится на женскую часть населения.

История заболевания витилиго

Данное заболевание известно человечеству очень давно, но в качестве самостоятельного патологического процесса было выделено только в середине 19 века. До этого его возникновение прочно связывали с проказой. Механизм образования белых пятен скорее всего обусловлен недостатком или полным отсутствием в меланоцитах особых ферментов — ДОФА-оксидазы и тирозиназы, которые участвуют в процессах синтеза кожных пигментов. Хотя в настоящее время существует множество других теорий, ставящих своей задачей расшифровку данной аномалии — иммунная, генетическая, теория биохимических патологий и саморазрушения.

Существуют десятки теорий возникновения витилиго: к примеру, дисфункция эндокринной, иммунной систем, либо дисбаланс некоторых обменных процессов. Однако ни одна из них не является исчерпывающей. Именно поэтому, излечить витилиго до конца не представляется возможным: раз не выявлена причина, на нее нельзя воздействовать и добиться полного исцеления.

Причиной появления и развития витилиго могут стать химические воздействия, механические травмы, интоксикации, различные генетические аномалии, нарушения в работе нервной и гуморальной систем – стрессы, дисфункции желез. В самом начале заболевания человек не отмечает тревожных симптомов, редко возникает незначительный зуд или покалывания. Появившиеся затем пятна имеют округлую форму и четко очерченные границы. В зависимости от их расположения на коже, выделяют локализованную и генерализованную формы заболевания, а по темпам увеличения зоны поражения – стационарную и прогрессирующую.

При данной патологии кожа не теряет свою чувствительность. Белые пятна склонны к увеличению размеров и слиянию между собой, при этом волосы на пораженных участках также лишены окраски. Вследствие потери пигмента участки покровных тканей очень чувствительны к солнцу и

искусственному ультрафиолету. Поэтому для профилактики ожогов пациентам рекомендуется избегать длительных лучевых воздействий. Как правило, заболевание склонно к прогрессированию, случаи самостоятельного исчезновения белых пятен встречаются достаточно редко.

Причины витилиго

- Заболевания внутренних органов и желёз внутренней секреции (например, заболевания щитовидной железы наблюдают у 30% больных с витилиго)
- Расстройства иммунной системы
- Нарушение функции нервной системы и эмоциональный стресс
- Хронические воспалительные заболевания
- Отравления
- Солнечные ожоги

1.3. Меланогенез и его регуляция в норме.

Меланоциты - это отростчатые клетки, имеющие хорошо развитые органеллы белкового синтеза и содержащие гранулы меланина, который они синтезируют. В клетках содержатся ферменты ДОФА-оксидаза и тирозиназа, с помощью которых из аминокислоты тирозина образуется меланин.

Меланоциты располагаются среди клеток базального слоя и имеют несколько отростков, которые могут удаляться на расстояние до 100 мкм от тела клетки. Окончание ветви меланоцита тесно прилегает к полюсу кератиноцита. Распределение меланоцитов и способ их ветвления в норме таковы, что едва ли имеется клетка базального слоя, которая не контактировала бы с концевыми отделами дендритов. Имеет место и контакт отростков меланоцитов между собой (4,57,77).

Структурно-функциональное объединение меланоцита с кератиноцитами носит название «эпидермально-меланиновой единицы эпидермиса».

Синтез меланина осуществляется в меланоцитах в особых органеллах – меланосомах, которые являются довольно сложными образованиями. Они окружены сплошной оболочкой и содержат высокоорганизованную внутреннюю структуру из продольно ориентированных тяжей или концентрических пластинок. Меланосомы могут быть сферическими или эллипсоидными и имеют величину 0,5 – 1 мкм. В своем развитии меланосомы проходят 4 стадии и, продвигаясь к периферии пигментной клетки, приобретают всевозрастающую электронно-оптическую плотность, пока их структура не перестает различаться. В таком виде они передаются кератиноцитам (цитоклиновым способом, сходный с выработкой секрета в других органах, однако сейчас передача меланина рассматривается как фагоцитарный процесс).

Биохимические механизмы синтеза меланина хорошо изучены. Из аминокислоты тирозина (тирозин входит, за редким исключением, в состав всех белков животных и растительных тканей. Он образуется в организме человека путем окисления фенилаланина соответствующей гидроксилазой, в связи с чем он относится к числу заменимых аминокислот. Кроме меланина, тирозин играет важную роль предшественника при образовании таких биологически важных веществ, как адреналин, норадреналин, тироксин и др.) под воздействием тирозиназы (тирозиназа – фермент, катализирующий в присутствии кислорода окисление тирозина и некоторых производных фенола с образованием хинонов, которые в последующих ферментативных реакциях превращаются в темноокрашенные продукты – меланины. Тирозиназа встречается в пигментированных участках кожи, сосудистой оболочке глаза, злокачественных опухолях, экстрактах почек, печени, сыворотке крови.) меланоцитов образуется диоксифенилаланин и через ряд

промежуточных соединений превращается в меланин, который в организме существует в виде соединения с белком - меланопротеиновый комплекс. Таким образом, меланины являются природными пигментами, образующимися в результате окислительной полимеризации из белковой матрицы тирозина, диоксифенилаланина или катехоламинов. Подробнее. Схематически процесс меланообразования происходит следующим образом. С участием рибосом и комплекса Гольджи осуществляется синтез белка, фосфолипидов и фермента тирозиназы. Эти составные части будущих меланосом перемещаются в комплекс Гольджи, где образуется промежуточная визикула. В этот момент образуется субстрат для синтеза меланина – аминокислота тирозин, синтезируемая в рибосомах и передаваемая через эндоплазматический ретикулум в область аппарата Гольджи. Внутри пузырьков аппарата Гольджи создаются мембранные структуры меланосомы и начинается биосинтез меланина на внутренней мембране. Тирозин превращается в ДОФА-хинон при воздействии фермента тирозиназы, активирующейся в присутствии ионов меди и кислорода. Кроме того, тирозиназа является очень чувствительной к ультрафиолетовому излучению (УФИ). В дальнейшем последовательно протекают следующие этапы:

1. ДОФА-хинон преобразуется в содержащий индольное кольцо ДОФА-хром.
2. ферменты ДОФА-хром-таутомераза и ДНІСА-оксидаза превращают ДОФА-хром в 5,6-дигидроксинол-2-карбоновую кислоту (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid – ДНІСА).
3. заключительный этап синтеза – полимеризация 5,6-дигидроксинол-2-карбоновой кислоты (ДНІСА) с образованием коричневого ДНІСА-меланина, содержащего от 100 до 1000 мономеров ДНІСА. Для его успешного протекания необходимо присутствие цинка и кислорода.
4. ДОФА-хром может также превращаться в 5,6-дигидроксииндол (5,6-

dihydroxyindole, DHI). Продуктом окислительной полимеризации DHI является черный или коричневый DHI-меланин (эумеланин), содержащийся в коже и волосах. Он нерастворим в органических растворителях и устойчив к химической обработке.

Таким образом, нормальное протекание биохимических реакций меланогенеза определяется в первую очередь наличием тирозина, молекулярного кислорода, ионов меди и цинка.

Выделенный меланин – это вещество, растворимое в щелочах, обладающее кислыми свойствами, нерастворимое в органических растворителях, обесцвечивающееся сильными окислителями (перекись водорода, калия перманганат, хлорноватая кислота, полуторахлористое железо и др.). По имеющимся данным в нем содержится 55% углерода, 30% кислорода, 9% азота, 4% водорода и 2% других веществ. Аминокислотный состав меланина изучен недостаточно. В его состав входят аргинин, гистидин, тирозин, триптофан, цистин, метионин и другие аминокислоты.

Однако в чистом виде меланин можно представить только теоретически. Он очень быстро вступает в комплекс с аминокислотами и белками меланосомального матрикса, образуя меланопротеины. В составе меланопротеинов выделяются такие аминокислоты как аргинин, гистидин, триптофан, метионин и даже тирозин. В связи с этим под названием «меланин» следует понимать его белково-связанную форму, и выделить чистый пигмент из тканевых структур практически невозможно. Различия между тканевым и синтезированным меланином обуславливают сложности исследования патогенетических механизмов нарушения меланогенеза.

На одном квадратном сантиметре кожи человека насчитывается в среднем 1200 меланоцитов, т.е. 1 МЦ обеспечивает пигментом до 36 кератиноцитов. Интересно, что по этим показателям нет значительных

расовых различий. Число меланоцитов у рас с темной кожей не намного больше, повышена лишь их меланинообразующая функция.

В настоящее время существует множество теорий направленных на то, чтобы объяснить механизм развития витилиго и каждая из них имеет свои убедительные научные данные как за, так и против. Заболевание носит приобретенный характер, поэтому никак не связано с генетическими нарушениями и практически никогда не поражает детей раннего возраста. Чаще всего патология встречается у взрослых лиц, несколько реже у подростков и детей старших возрастных групп. Особенно сильно витилиго. В настоящее время количество случаев патологии несколько уменьшилось, однако в связи с действием большого числа неблагоприятных факторов внешней среды, а также постоянной стрессогенной обстановки в обществе она является все же довольно распространенной (55,62).

В норме естественный цвет кожи обеспечивается за счет входящих в ее структуру особых клеток - меланоцитов, содержащих пигмент меланин. В нормальных меланоцитах всегда должен содержаться особый набор ферментов, при помощи которых другие вещества, например, аминокислота тирозин, превращаются в указанный пигмент. Меланоциты в больших количествах расположены в глубоких слоях кожи, в стволах волос. При этом интересно отметить, что у людей с разной интенсивностью окраски кожных покровов, например у европейца и негра, количество меланоцитов, содержащееся в коже, совершенно не различается. Отлично только количество пигмента, производимое ими. В нормальных условиях на интенсивность окраски кожи и волос влияет достаточно много различных факторов: наследственность, принадлежность к той или иной расе и нации, продолжительность пребывания на солнце в течение дня, особенности обмена веществ организма, его питания, возраст.

Наиболее популярные и обоснованные теории: нейрогенная (нейроэндокринная), аутоиммунная (иммунная), аутодеструкции (саморазрушения), теория биохимических нарушений (оксидативный стресс), генетическая.

Нейрогенная теория возникновения витилиго является одной из первых, которой ученые пытались объяснить механизм возникновения данного заболевания. Основателем данной теории является A.Lerner, который в 1959 году связал многие клинические наблюдения с патологией нервной системы. Основным аргументом в пользу этой теории является то, что нервные клетки и меланоциты происходят из одного нервного гребешка эктодермы и то, что оба вида клеток используют для секреции своего наиболее важного продукта один и тот же исходный материал – тирозин.

Несмотря на то, что начальный этап (тирозин – ДОФА) синтеза меланина и катехоламинов сходен, не все так просто. В первом случае реакция катализируется медьзависимым ферментом – тиразиназа, а во втором – медьнезависимой тирозин-гидроксилазой. Различия в ферментах и конечных результатах говорят о том, что в начальной стадии биосинтеза катехоламинов участвуют L-формы тирозина и ДОФА, тогда как синтез меланина начинается их D-формой. В настоящее время вопрос о связи нарушений меланогенеза при витилиго с центральной и вегетативной нервной системами остается открытым (9,21,35).

Аутоиммунную (иммунную) теорию предложил в 1959 году A.Lorincz, обнаруживший у больных с витилиго аутоенсибилизацию к собственным меланоцитам и тирозиназе. Согласно этой теории имеются два варианта развития витилиго. Первый вариант основан на наличие у больного первичного дефекта в иммунной системе, ведущего к аутоенсибилизации с образованием антител против меланина, тирозиназы или меланинпродуцирующих клеток. Второй вариант основан на первичном

повреждении или перерождении меланоцитов в результате различных неблагоприятных воздействий, которые ведут к образованию патологически измененных субстанций и последующей аутоенсибилизации. Имеющиеся в настоящее время данные изучения иммунного статуса больных витилиго весьма противоречивы и требуют продолжения работы в этом направлении. Хотя эффективность применения иммуносупрессивной терапии с использованием системных и местных кортикостероидов и других препаратов подтверждает участие иммунных механизмов в патогенезе витилиго (6,81).

Теория аутодеструкции (саморазрушения), высказанная S.Bleehen et al. и M.Pathak et al. в 1965 году предполагает, что токсические продукты, образующиеся в процессе биосинтеза меланина, повреждают меланоциты. При этом клетки Лангерганса вызывают лизис меланоцитов и фагоцитируют их. В настоящее время эта теория, не имеющая ни каких клинических и экспериментальных подтверждений, практически не рассматривается.

Аутоиммунитет:

Ваша иммунная система вырабатывает антитела против собственных пигментных клеток. Это подобно, когда инфекция способствует выработке в крови антител против чужеродных бактерий. Антитела и белые кровяные тельца как бы нападают на пигментную клетку и убивают её, возникает пигментация.

До недавнего времени Витилиго считалось косметическим недостатком и пациентам советовали смириться со своим недугом. На сегодняшний день точно известно, что одна из причин кроется в нашей иммунной системе.

У больных витилиго снижено содержание Т-лимфоцитов, которые отвечают за активность иммунитета. Поэтому так важно повышать иммунитет организма. Именно поэтому так важно укреплять иммунную систему организма. Препарат Vitilem + был специально разработан из 100 % натуральных компонентов, которые оказывают мощное

укрепляющее воздействие на иммунитет человека, помогая бороться с такими сложными заболеваниями, как Витилиго и Псориаз (34,50).

У больных витилиго высока частота заболеваний печени. В связи с этим в комплексную терапию рекомендуется включать препараты, улучшающие функционирование печени и желчного пузыря. И ещё очень важно правильное питание.

Психоэмоциональные стрессы считаются одним из факторов, провоцирующих развитие витилиго, и вместе с тем это заболевание повергает больных в состояние постоянного психологического напряжения — возникает замкнутый круг.

Теорию биохимических нарушений (оксидативный стресс) подтверждают ряд интересных работ, показывающих, что при витилиго важную роль играет нарушение между окислительными поражениями и антиоксидантной защитой. Существует мнение, основанное на большом количестве научных работ, что избыточное накопление в коже больных витилиго свободных радикалов на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты приводит к повреждению меланоцитов и соответственно к возникновению депигментации. Многие исследователи выявили избыточное накопление у больных витилиго эпидермальной перекиси водорода, ассоциированное со снижением активности и концентрации эпидермальной каталазы – мощного фермента-антиоксиданта. Косвенным подтверждением патологического участия оксидативного стресса в развитии витилиго также служат данные о положительном эффекте применения антиоксидантов при лечении витилиго (29,31,44).

Генетическая теория основывается на ассоциации витилиго с локусами генов HLA II класса: HLA-A2, HLA-DR3, HLA-DR4 при обследовании семей больных витилиго. В 2007 году английскими исследователями было сделано сообщение об открытии гена витилиго NALP1, что открывает большие возможности для дальнейших исследований в этом направлении (5,66).

Возрастные особенности

- В 50% случаев заболевание начинается в возрасте 10-30 лет
- У детей обычно развиваются локализованные формы витилиго, часто на фоне аутоиммунных и эндокринных заболеваний; плохо поддается лечению
- У пожилых людей заболевание, как правило, не развивается.

Классификация

По распространённости процесса

- Генерализованная форма (тип А) — 75% случаев; выделяют акроцефальную, вульгарную и универсальную формы
- Локализованная форма (тип В) — остальные 25% случаев; различают фокальную, сегментарную и слизистую формы
- Витилиго розовое (*vitiligo rosea*, эритема превитилигинозная, Милиана розовое витилиго) — развитию депигментации предшествует преходящая эритема с зудом и последующим шелушением
- Витилиго сетчатое (*vitiligo reticularis*) — в очагах депигментации (чаще кожи половых органов) видны пигментированные точки, образующие сетку
- Витилиго точечное (*vitiligopunctata*) -мелкие пятна и выраженная гиперпигментация окружающей кожи. Генетические аспекты. Витилиго семейное (193200, р).

Симптомы витилиго

На здоровой коже появляются множественные или единичные обесцвеченные (цвета слоновой кости) пятнистые высыпания, склонные к краевому росту. По краю пятен отмечают сгущение пигмента, что способствует более резкому контрасту обесцвеченных высыпаний и здоровой кожи. Постепенно высыпания распространяются, и у некоторых больных большие участки кожи становятся белоснежными. Витилиго может располагаться на любых участках кожного покрова (кроме кожи ладоней и подошв) и слизистых оболочках. Волосы на пятнах витилиго также обесцвечиваются; у 35% пациентов возникает преждевременная седина.

Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют, однако 10% больных отмечают зуд (30,64,77).

В 50% случаев заболевание витилиго начинается в возрасте 10—30 лет. У детей обычно развиваются ограниченные формы витилиго, часто на фоне аутоиммунных и эндокринных заболеваний (например, заболеваний щитовидной железы, ревматоидном артрите и др.). У пожилых людей заболевание, как правило, не развивается.

Постепенное появление на разных участках кожи депигментированных пятен, склонных к росту и слиянию. Волосы на пораженных местах также лишены пигмента. Субъективные ощущения отсутствуют. Повышена чувствительность депигментированных участков к солнечным и искусственным ультрафиолетовым лучам (1,27,58).

1.4. Варианты клинических проявлений витилиго.

Заболевание начинается, как правило, незаметно. Редко появлению заболевания предшествуют небольшой зуд, гиперестезии и паре в виде покалывания, ползания мурашек или первичная эритема («розовое витилиго»).

Пятна при витилиго четко очерчены, имеют ровные или фестончатые края, чаще округлой формы. Цвет пятен может быть от белого до молочно-белого. Кожа в очагах поражения (кроме нарушения окраски) внешне не изменена, без признаков атрофии и шелушения. Нередко в пятнах расположенных на открытых участках тела (лице, шеи, груди, конечностях) и подверженных частому ультрафиолетовому облучению, может наблюдаться не только гиперемия, но и шелушение и даже утолщение кожи. Размеры, форма, количество и локализация пятен у каждого больного индивидуальны. В научно-практической литературе часто используют две классификации витилиго, которые принципиально не отличаются друг от друга (43,56,78).

Первая, клиническая классификация витилиго по D.V.Mocher (1979), которая различает локализованную и генерализованную формы витилиго.

Локализованная в свою очередь представлена:

- фокальной формой (одно или несколько пятен в одной области);
- сегментарной (высыпания по ходу нерва или его сплетений);
- зостериформной (множество мелких сгруппированных пятен в одной области);
- слизистой (при поражении только слизистых оболочек у темнокожих людей).

Генерализованную группу составляют:

- акроцефальная форма (поражение кистей, стоп, лица);
- вульгарная или обыкновенная (множественные, беспорядочно разбросанные пятна);
- смешанная (сочетание всех или многих перечисленных форм);
- универсальная (полная или почти полная депигментация кожного покрова).

Вторая клиническая классификация по T.Fitzpatrick (1997). В которой по степени активности патологического процесса различают стационарную и прогрессирующую стадии витилиго. По локализации депигментированных пятен выделяют следующие формы:

Локализованная форма:

- ограниченное витилиго (одно или несколько пятен, расположенных в одной области);

- сегментарное витилиго (пятно или группа пятен, расположенных по ходу нерва, на одной стороне тела, в пределах одного дерматома);

- витилиго слизистых (чаще встречается у лиц негроидной расы).

Генерализованная форма:

- вульгарное витилиго (пятна, расположенные в двух и более областях тела);

- акроцефальное витилиго (поражаются губы, кожа вокруг рта, кончиков пальцев, сосков, головки полового члена);

- универсальное витилиго (полная или почти полная (более 80%) депигментация кожного покрова).

Очаги депигментации при витилиго могут не изменяясь существовать годами, но чаще патологический процесс на коже прогрессирует, сопровождается увеличением размера пятна, слиянием старых очагов и появлением новых. Описаны также случаи спонтанного исчезновения очагов витилиго. Самопроизвольная репигментация (обычно частичная и временная) наблюдается у 30% больных, преимущественно после солнечного облучения. Обычно течение патологического процесса описывают как:

- стабильное (появившееся белое пятно остается неизменным на протяжении многих лет);

- прогрессирующее (процесс депигментации постоянно прогрессирует медленно или быстро);

- нестабильное (часть белых пятен увеличивается, тогда как другая их часть может регрессировать).

В процессе течения витилиго (на фоне лечения, а иногда и без него) часть пятен может в большей или меньшей степени восстанавливать свою

исходную окраску, т.е. репигментироваться. О репигментации свидетельствует появление резкой фестончатости краев (краевой тип репигментации), сглаживание очертания границ, а также появление вкраплений пигмента в очаге депигментации в виде мелких точек (перифолликулярный тип репигментации), которая обусловлена миграцией меланоцитов из волосяного фолликула. Иногда отмечается сочетание витилиго с невусом Сеттона, с другими разновидностями витилиго: ахромотрихией - раннее поседение прядей волос, розовым витилиго Миллиана, lip-tip синдромом - депигментация дистальных фаланг пальцев и губ, лейкотрихией – обесцвечиванием волос двух типов (попавших в зону депигментации кожи и произрастающих на коже, имеющей свойственную ей окраску), лейконихией – образованием на ногтях белых пятен (60,72).

Диагностика витилиго

Диагностика витилиго основывается на визуальном осмотре пациента, сборе данных анамнеза. Особенно эффективным в этом случае является использование люминесцентной лампы Вуда, которая позволяет выявить очаги поражения, незаметные простому глазу, и тем самым прогнозировать дальнейшее развитие патологического процесса. Необходимо отличать болезнь от других форм депигментации, которые могут носить врожденный характер или возникать в результате инфекционных и воспалительных процессов.

Дифференцировать витилиго необходимо с другими заболеваниями, проявляющимися обесцвеченными (частично или полностью) пятнами, т.е. характеризующимися лейкодермой. Под лейкодермой (лейкопатией) понимают отсутствие (амеланоз) или уменьшение (гипомеланоз) количества меланина в коже. Ниже представлена классификация этих заболеваний.

I - Первичные:

1. Врожденные:

- Беспигментный невус (Nevus depigmentosus);
- Альбинизм тотальный (Albinismus totalis);
- Альбинизм частичный (Albinismus partialis);
- Альбинизм неполный (Albinoïdism);
- Пьебалдизм (Piebaldism);
- Туберозный склероз (Sclerosis tuberosus)
- Бурневилля-Прингля (Bourneville-Pringle) синдром;
- Чедиака-Штайнбринка-Хигаси (Chediak-Steinbrinck-Higashi) синдром;
- Варденбурга-Кляйна (Waardenburg-Klein) синдром;
- Менде (Mende) синдром;
- Зипрковского-Марголиса (Ziprkowski-Margolis) синдром.

2. Приобретенные:

- Витилиго (Vitiligo);
- Алеззандрини (Allezzandrini) синдром;
- Фогта-Коянаги-Харада (Vogt-Koyanagi-Harad) синдром.

II. Вторичные:

1. Постинфекционные:

- Отрубевидный лишай (Pityriasis versicolor);

- Простой лишай (*Pityriasis simplex faciei*);
- Сифилитическая лейкодерма (*Leucoderma syphilitica*);
- Лепрозная лейкодерма (*Leucoderma leprosa*).

2. Поствоспалительные:

- Псориаз обыкновенный (*Psoriasis vulgaris*);
- Красная волчанка (*Lupus erythematoses*);
- Склеродермия (*Sclerodermia*);
- Нейродермит (*Neurodermitis*);
- Парапсориаз (*Parapsoriasis*).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

С 2010 по 2012 г. под нашим наблюдением находилось 87 больных по поводу витилиго (Таблица 1).

Таблица 1

Общее распределение больных по полу и видам лечения

	женщины	мужчины	всего
ПУВА	14	13	27
ПУВА+экстракт плаценты	12	15	27
ПУВА+антидепрессант	16	17	33
Всего	42	45	87

Таблица 2

Общая характеристика распределение больных по результатам лечения

Результаты лечения	женщины	мужчины	всего
ПУВА			
Отсутствие улучшения	2	3	5
Частичная репигментация	7	6	13
Полная репигментация	5	4	9
ПУВА+экстракт плаценты			
Отсутствие улучшения	1	2	3
Частичная репигментация	6	7	13
Полная репигментация	5	6	11
ПУВА+антидепрессант			
Отсутствие улучшения	1	1	2

Частичная репигментация	8	8	16
Полная репигментация	7	8	15
Всего	42	45	87

Надо отметить, что за последние годы в Самаркандской области число больных витилиго, обращающихся за медицинской помощью, значительно возросло.

Среди наших пациентов было 42 женщины и 45 мужчин (Таблица 2). Несмотря на то, что среди обратившихся преобладали женщины, мы не склонны считать, что женщины болеют витилиго чаще, чем мужчины. По-видимому, женщины, которых это заболевание беспокоит больше косметически, просто чаще обращаются за медицинской помощью.

Таблица 3

Распределение по возрастам в группе обследованных

Возраст в годах	Женщины	Мужчины	ИТОГО
17 – 20	18	16	34
21 – 30	12	13	25
31 – 40	5	9	14
41 – 50	4	3	7
51 – 60	2	2	4
> 60	1	2	3
Всего	42	45	87

В юношеском возрасте, когда первые признаки любого заболевания больше беспокоят родителей больного, обращаемость по поводу витилиго одинаково часта как у девочек, так и у мальчиков.

Возраст больных варьировал в самых широких пределах (таблица 1) - самому молодому пациенту было 17 лет, самому старшему - 65.

Наибольшая обращаемость по поводу витилиго наблюдается в молодом возрасте (до 40 лет) - 83,33% и особенно среди молодых девушек от 17 до 20 лет - 22,9%.

2.2.Методика ПУВА-терапии с применением фурукумаринов:

Первые 3 – 4 дня взрослые больные получают по одной таблетке в день через 20 – 30 минут после еды, так как прием препарата натощак может вызвать тошноту, головокружение, головные боли.

При хорошей переносимости препарата в течение следующих 3 – 4 дней больные принимают полную дозу (рассчитывая по весу) за 2 часа до облучения. Всякий раз через увеличение времени облучения необходимо следить за ответной реакцией кожи на пораженных участках. Нормальная реакция – легкое покраснение.

При появлении сильной гиперемии облучение следует временно прекратить до исчезновения воспалительной реакции, после чего возобновляется облучение в дозе, от которой наблюдалась нормальная реакция кожи.

Следует иметь в виду, что при лечении некоторые больные могут жаловаться на головокружение, бессонницу, сердцебиение, головную боль, возникающие вследствие индивидуальной чувствительности к облучению. В этих случаях мы на несколько дней прекращали лечение до восстановления хорошего самочувствия больного. Затем начинали вновь облучение (но без приема фотосенсибилизатора в субэритемных дозах) и, постепенно увеличивая дозу, устанавливали максимально переносимую. Только после этого возобновляли прием фотосенсибилизатора в той суточной дозе, на которой было прервано лечение. В случае же непереносимости облучения от этого метода следует отказаться совсем. О переносимости фотосенсибилизатора судят по самочувствию больного, так и по исследованию крови, мочи (один раз в 10 дней), измерению артериального давления. Для рационального назначения облучения мы обязательно определяли временные параметры эритемной реакции кожи лица, тела и

конечностей. При использовании фотохимиотерапии мы учитывали ряд особенностей:

1. Подбор оптимальной дозировки фотосенсибилизатора, для того, чтобы снизить вероятность нежелательных фотохимических воздействий на меланоциты и уменьшить частоту побочных реакций.
2. Определялась минимальную эритемную дозу (МЭД) на депигментированной коже, в идеальном случае – в каждом очаге поражения, коррекция увеличения времени облучения с индивидуальной эритематозной реакцией кожи. Это исключает возможность передозировки и развития фотодерматита.
3. Многокурсовость лечения с коротким межкурсовым периодом, что уменьшает вероятность ослабления положительного эффекта.
4. Наличие противопоказаний для ПУВА-терапии: беременность, злокачественные новообразования, повышенная чувствительность к облучению, патология желудка, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, крови, возраст 17 и до 65 лет

2.3. Результаты использования ПУВА-терапии для лечения больных витилиго

Под наблюдением находилось 87 человек (42 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 13 до 65 лет с длительностью заболевания от нескольких месяцев до 30 лет. В зависимости от характера проводимой терапии больные были разделены на 3 группы. В 1-ую контрольную группу вошли 27 человек, получавшие только ПУВА-терапию. Во 2-ю группу включены 27 человек, получавшие ПУВА-терапию в сочетании с наружным использованием экстракта плаценты.

Перед началом лечения все больные проходили клиническое обследование у терапевта, эндокринолога, окулиста, а при необходимости – у

гинеколога и у других специалистов. В 1-й группе (12 женщин, 8 мужчин) ограниченная форма заболевания была у 4 человек, распространенная – у 16.

2.4.Методика использования ПУВА в сочетании с депрессом (ПУВА + антидепрессант)

Нами были пролечены с применением депрессом 33 больных, из них 16 женщин и 17мужчины (Таблица 1).

Кроме антидепрессантов, они получали ПУВА-терапию по стандартной методике, фотосенсибилизаторы и α -токоферол внутрь в дозе 0,1 мг в сутки. Контрольной группой являлись 27 больных витилиго, получавших только ПУВА-терапию по стандартной методике, фотосенсибилизаторы и α -токоферол внутрь в дозе 0,1 мг в сутки. Результаты их лечения (проведения 1 курса, состоявшего из 10 сеансов рефлексотерапии и 20 сеансов ПУВА-терапии) приводятся в Таблица 1.

Методика определения ВЖК

Методика определения ВЖК состояла в следующем: материал исследования помещается в пробирку, заливается раствором однонормальной щелочи КОН (39%) в равном объеме. Нагревается на водной бане 6 часов, подкисляется до $\text{pH}=2,0$ соляной шестинормальной кислотой. Экстрагируются ВЖК гексаном.

Гексановый раствор ВЖК с помощью шприца переносится в другую пробирку, выпаривается. Затем раствор ВЖК метилируется 0,7-нормальным H_2SO_4 в метаноле. Раствор подщелачивается раствором соды NaHCO_3 до $\text{pH}=8,0$.

Метил-эфиры ВЖК экстрагируются в другую пробирку, частично упариваются, и оставшийся раствор вводится в хроматограф.

Нами было исследовано содержание высших жирных кислот у 323 (табл.5) больных витилиго сыворотки крови методом газожидкостной

хроматографии.

Таблица 4

Распределение больных по полу при исследовании жирных кислот

Жирные кислоты	женщины	мужчины	всего
ПУВА	14	13	27
ПУВА+экстракт плаценты	12	15	27
ПУВА+антидепрессант	16	17	33
Всего	42	45	87

Исследование ЦИК

Исследование иммунного статуса у больных витилиго проводилось в зависимости от распространенности процесса, его давности при различных методах лечения. Проведенные нами исследования показали, что у больных витилиго имеются выраженные изменения показателей иммунных комплексов, которые коррелируют с давностью заболевания, но не с распространенностью патологического процесса. Показатели ЦИК мы использовали в динамике проведенной терапии витилиго.

Количество больных см. в Таблице 5

Таблица 5

Распределение больных по полу при исследовании ЦИК

ЦИК	женщины	мужчины	всего
ПУВА	14	13	27
ПУВА+экстракт плаценты	12	15	27
ПУВА+антидепрессант	16	17	33
Всего	42	45	87

Определение уровней T_3 , T_4 и кортизола

Радиоиммунологическим методом определялся уровень (в ннмоль/л) трийодтиронина (T_3), тетраiodтиронина (тироксина- T_4) и кортизола у больных витилиго до и после стандартных методов лечения (Таранов А.Г., 2000).

Радиоиммунологическим методом определяется уровень (в ннмоль/л) трийодтиронина (T_3), тетраiodтиронина (тироксина- T_4) и кортизола у больных витилиго до и после стандартных методов лечения (Таблице 6)

Таблица 6

Распределение больных по полу при исследовании гормонов

T_3 T_4 кортизол	женщины	мужчины	всего
ПУВА	11	12	23
ПУВА+экстракт плаценты	9	8	17
ПУВА+антидепрессант	14	15	29
Всего	34	34	69

2.5.Общий порядок оценки изучаемых параметров

В настоящей работе для обработки данных нами использовались статистические методы: получение средних значений и средне-квадратичных ошибок,

Достоверность различий между группами определяли с помощью t – критерия Стьюдента или критерия достоверности разности для параметрических показателей (15,56), а также непараметрические критерии статистики (критерий Хи-квадрат) для сравнения малых выборок (24,69).

Статистический анализ выполняли на персональном компьютере (операционная система «Windows»).

Программы реализованы в среде электронных таблиц Excel.

Для расчета показателей степени связи между параметрами вычисляли пирсоновский коэффициент корреляции (r)

для количественных результатов ($P < 0,05$) и коэффициент ассоциации (r1) Дж. Юла, характеризующий уровень связи качественных признаков.

Три величины, необходимые для оценки генерального параметра – средний выборочный показатель (M), критерий надежности (t) и показатель точности (m) - определяются следующим образом.

Средний выборочный показатель (M – среднее значение) рассчитывается по выборочным материалам следующим способом:

$$M = (\sum X_i)/n$$

Где X_i - величины измеряемых параметров, n - количество измерений.

S - дисперсия или сумма квадратов центральных отклонений:

$$S = \sum (X_i)^2 - (\sum X_i)^2/n$$

σ - среднее квадратическое отклонение или просто “сигма”:

$$\sigma = [S/(n-1)]^{1/2}$$

m - ошибка средней арифметической:

$$m = \sigma/n^{1/2}$$

Критерий надежности (t) определяется (см. ниже в разделе «Критерий достоверности разности (критерий Стьюдента)»), при планировании исследования, исходя из представления о большей или меньшей ответственности возможных результатов работы. Критерий надежности - это показатель вероятности безошибочных прогнозов.

ГЛАВА 3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические проявления и эпидемиологическая характеристика больных витилиго

В Таблице 7 представлены данные о локализации процесса у больных витилиго, полученные за последние 3 лет на 87 больных витилиго: 42 женщин и 45 мужчины.

Таблица 7

Локализация процесса у больных витилиго.

Локализация	Количество больных		
	Ж	М	Всего
Волосистая часть головы	5	4	9
Лицо	30	39	69
Шея	41	20	61
Плечи	24	19	43
Предплечья	40	30	70
Область локтевых суставов	41	21	62
Кисти	40	30	70
Грудь	50	16	66
Спина	40	20	60
Боковые поверхности туловища	10	4	14
Живот	35	21	56
Ягодицы	9	6	15
Естественные складки	26	24	50
Область половых органов	10	12	22
Бедро	40	20	60

Голени	41	20	61
Область коленных суставов	30	20	50
Стопы	18	20	38

Мы провели изучение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в динамике патогенетических изменений у больных витилиго: до начала лечения, после комплексной терапии с применением антидепрессантов и фотохимиотерапии. На лечении находилось 87 человек (42 женщин и 45 мужчин) в возрасте от 17 и старше 60 лет (Таблица .). У всех проводилось определение ЦИК.

Таблица 8

Содержание ЦИК до и после различных видов лечения

Параметры	Здоровые лица	До лечения	После лечения ПУВА	ПУВА+ плацентоль
ЦИК в ЕД	32,4	68,80	58,00	53,07
ПУВА+ антидепрессант				
ЦИК в ЕД	50,96	54,01	52,68	

Результаты изучения изменений содержания ЦИК у больных витилиго до лечения и в процессе лечения различными методами (ПУВА, ПУВА в сочетании с экстрактом плаценты, ПУВА антидепрессант) представлены в Таблица . У всех проводилось определение ЦИК. До начала лечения содержание ИК достигает значительных величин ($105,2 \pm 15,3$). После проведения первого курса комплексной терапии отмечается значительное улучшение показателей ИК ($78,0 \pm 6,4$), однако превышает контрольные величины. Это является свидетельством того, что у больных витилиго после первого полного курса лечения еще в значительной мере поддерживаются

условия для активации иммунопатологического процесса.

До начала лечения содержание ЦИК достигает значительных величин ($68,8 \pm 15,3$ ЕД). После проведения первого курса комплексной терапии отмечается значительное улучшение показателей уровня ЦИК, однако у больных эти цифры все же превышают контрольные величины. Это является свидетельством того, что у больных витилиго после первого полного курса лечения еще в значительной мере поддерживаются условия для активации иммунопатологического процесса.

Анализ динамической зависимости уровня ЦИК от активности процесса у больных витилиго. Данные показатели были значительно выше у пациентов с нарастающими изменениями в сторону увеличения очагов. По мере клинического улучшения уровень ЦИК снижался. При отсутствии положительных сдвигов в клиническом состоянии высокий уровень иммунных комплексов сохранялся. ЦИК у больных витилиго дает дополнительную информацию об активности процесса, а их оценка рекомендуется в качестве контрольно-прогностического теста.

У здоровых лиц содержание иммунных комплексов в сыворотке крови составляло $32,4 \pm 5,0$ ЕД.

При исследовании сыворотки крови больных витилиго выявлено, что содержание иммунных комплексов до проведения лечения было $105,2 \pm 15,3$ ЕД.

После проведенного лечения показатели иммунных комплексов значительно улучшились (ПУВА - $58,0 \pm 6,4$ ЕД, ПУВА+плацентоль - $53,07 \pm 3,7$ ЕД, ПУВА в сочетании с антидепрессантом - $52,68 \pm 6,28$ ЕД).

Нами было исследовано содержание высших жирных кислот у 48 (Таблица 9) больных витилиго сыворотки крови методом газожидкостной хроматографии. Отмечены количественные изменения в спектре ВЖК по сравнению со здоровыми людьми. Мы провели исследования для сравнения

изменения этих показателей у больных витилиго.

Установлено достоверное повышение содержания пентадекановой по сравнению с нормой (на $0,25 \pm 0,03$), маргариновой на $1,09 \pm 0,025$, $p < 0,001$; пальмитиновой на $1,39 \pm 0,06$, ($p > 0,05$), но снижение олеиновой ВЖК на $0,61 \pm 0,017$ ($p > 0,05$). Выраженных количественных изменений со стороны других ВЖК и качественных изменений в спектре ВЖК не обнаружено.

Таблица 9

Содержание ВЖК у больных витилиго.

Название кислоты	Здоровые лица	До лечения	После лечПУВА
Миристиновая C14:0	0,8	1,39	1,2
Пентодекановая C15:0	0,8	1,05	0,9
Пальмитиновая C16:0	23	24,39	23,67
Пальмитолеиновая C16:1	6,6	5,57	5,96
Маргариновая C17:0	1	2,09	2,25
Стеариновая C18:0	8	8,36	8,16
Олеиновая C18:1	25	24,39	24,48
Линолевая C18:2	31	25,78	27,75
Арахидиновая C20:0	1,8	2,79	2,37
Арахидоновая C20:4	2	4,18	3,26

Мы также провели сравнительные изучения спектров ВЖК. Были выявлены различия показателей у больных витилиго по арахидоновой кислоте; по линолевой, стеариновой, гептодекановой, маргариновой, пентодексановой, миристиновой – незначительные отличия.

При рассмотрении групп ВЖК найдены следующие изменения

(Таблица 10):

1. Повышение процентного содержания насыщенных ВЖК у больных до 40,08 %;
2. Понижение процентного содержания диеновых ВЖК у больных до 25,78 %;
3. Повышение содержания тетраеновых ВЖК у больных до 4,18 %;
4. Понижение процентного содержания моноеновых ВЖК – пальмитолеиновой на 1 %, а олеиновой – на 0,6%.

Таблица 4

Соотношение спектров ВЖК при витилиго до и после лечения

Название кислот	Здоровые лица	До лечения	После лечПУВА	ПУВА+ антидепрессант
насыщенные	35,40	40,08	37,55	38,03
моноеновые	31,60	29,96	30,44	31,06
диеновые	31,00	25,78	28,75	27,59
тетраеновые	2,00	4,18	3,26	3,32
ненасыщенные	64,60	59,92	62,45	61,97
сумма эссенциальных ВЖК	33,00	29,96	32,01	30,91
отнош нас/ненас	0,55	0,67	0,60	0,61

Полученные в результате исследований данные позволили предположить влияние витилиго на характерные изменения спектра высших жирных кислот, которые в некотором образе влияют на пигментообразование.

Под нашим наблюдением находилось 56 больных витилиго: 32 женщин и 24 мужчины, у которых проводилось изучение гормонального фона (уровень трийодтиронина, тетраiodтиранина и кортизола) у больных

вителиго. До и после лечения нами исследовано состояние желез внутренней секреции радиоиммунологическим методом определялся уровень (в нмоль/л) трийодтиронина (T_3), тетраiodтиронина (тироксина- T_4) и кортизола (Таблица 5).

Таблица 5

Уровень (в нмоль/л) трийодтиронина (T_3), тетраiodтиронина (тироксина- T_4) и кортизола в сыворотке крови больных вителиго при различном гормональном фоне до и после лечения.

Группа обследуемых	T_3	T_4	Кортизол
Больные вителиго			
1-я группа			
До лечения	0,76±0,1	130,8±20,0	365,3±197,0
После лечения	1,22±0,2	95,9±13,6	1385±153,0
P	<0,05	<0,05	<0,05
2-я группа			
До лечения	1,31±0,1	89,5±18,1	1405±398,0
После лечения	1,46±0,2	82,2±7,2	595,5±233,0
P	>0,05	>0,05	<0,01
Контрольная группа К	1,62±0,5	101,1±39,7	420,0±330,0

У 86,2 % больных были выявлены статистически достоверные отклонения в содержании T_3 , T_4 и кортизола. Уровень других показателей был в пределах нормы. При этом достаточно четко дифференцировались две группы больных, не имевшие никаких клинических различий, но различавшиеся по показателям гормонального фона. Только у 5 больных (13,8%) патологии эндокринной системы не обнаружено. В первой группе больных была исходно снижена секреция щитовидной железой T_3 ,

компенсировавшаяся за счет T_4 , выработка которого обычно приближалась к верхней границе нормы. Увеличение количества свободных гормонов из-за снижения во многих случаях секреции ТСГ могло способствовать развитию клинической картины гипертиреоза на фоне нормального или даже несколько сниженного уровня T_3 и T_4 . Количество кортизола в сыворотке находилось в пределах нормы.

Во 2-й группе функция щитовидной железы оставалась нормальной, а уровень кортизола был повышен примерно в 3 раза. В результате лечения клиническое улучшение болезни наблюдалось в обеих группах. Однако в 1-й группе нормализовалась лишь секреция гормонов щитовидной железы, а количество кортизола возрастало от нормальных значений до величин, характерных для 2-й группы до начала лечения. Во 2-й же группе все показатели гормонального баланса возвращались к норме. Учитывая то, что в 1-й группе изменения протекали на фоне улучшения клинической картины заболевания, а также тот факт, что внутрикожное введение глюкокортикостероида кеналога в очаги депигментации сопровождалось их обратным развитием, можно предполагать, что гиперсекреция кортикостероидов является нормальной реакцией активации организма в начале заболевания и играет определенную роль в саногенезе.

В наших результатах подобной четкой временной зависимости не обнаружено, но клинические данные позволяют предположить, что 1-я и 2-я группы больных витилиго различались по эндокринному профилю по типу двух последовательных стадий одной болезни.

По результатам T_3 , T_4 , кортизола в крови дана комплексная оценка состояния эндокринного статуса при витилиго. На основании полученных результатов можно сказать, что при этом заболевании характерен дисбаланс функций. Из приведенных результатов содержания гормонов и их соотношения у больных витилиго можно рекомендовать обладающее хорошим эффектом комплексное лечение, нормализующее нарушения и значительно уменьшающее побочные явления.

Результаты изучения HLA – фенотипа и дерматоглифики у больных витилиго представлены в Таблица 6.

Таблица 6 Частота встречаемости антигенов HLA-DR при семейном витилиго.

Антиген HLA-DR	Больные % n=70	Контроль % n=150
A ₁	2,25	7,63
A ₂	15,72	12,10
A ₃	5,79	5,58
A ₁₀	4,45	7,31
A ₁₁	2,13	3,26
A ₁₉	1,32	0,74
A ₂₃	2,22	0,37
A ₂₅	3,13	0,74
A ₂₆	3,13	0,79
A ₂₈	2,10	3,47
A ₃₀	1,32	1,53
B ₅	5,17	5,21
B ₇	4,76	7,73
B ₈	2,10	3,10
B ₁₃	8,05	3,10
B ₁₄	3,51	3,10
B ₁₇	2,57	2,52
B ₁₈	2,35	3,10
B ₄₀	1,38	2,42
DR ₁	0,38	0,89
DR ₂	7,39	6,79
DR ₃	8,64	4,68
DR ₄	8,52	8,36
DR ₅	1,63	5,47

Сумма	100	100
-------	-----	-----

Таблица 7

Особенности дерматоглифических показателей при семейном витилиго.

Признак	Больные (n=70)		Контроль (n=150)	
	М	Ж	М	Ж
Частота встречаемости пальцевых узоров, %	46	72	56	58
Петля				
- ульнарная	46	72	56	58
- радиальная	32	56	20	32
Завиток	46	15	28	20
Дуга	3	6	12	12
Дельтовый индекс	15	14	12	12
Индекс Камминса	16	16	16	16
Общий гребневой счет	213	154	172	156
Угол atd, град	43	43	41	41
Частота встречаемости узора на 4-й межпальцевой подушечке	25,7	26,5	5,9	9,9

Определена повышенная частота обнаружения антигенов В₁₃ у пациентов с началом заболевания до 25 лет и А₂ и В_{14,17} – у больных с более давним началом заболевания.

Проводилось также определение особенностей HLA-фенотипа и дерматоглифики больных «семейным» витилиго на территории Ростовской области. Учитывая высокую специфичность системы HLA и дерматоглифических изменений в различных антропологических популяциях, в исследуемую группу включили 70 больных витилиго (54 женщины, 16 мужчин) в возрасте от 17 и более 60 лет со сроком заболевания от 3 до 17 лет. Все они – коренные жители Ростовской области, имеющие родственников с подобным заболеванием. Популяционным контролем служила однородная группа из 150 здоровых доноров – русских, проживающих на территории Ростовской области. Антигены гистосовместимости больных и здоровых лиц определяли методом микролимфоцитотоксического теста Terasaki с помощью наборов сывороток, устанавливающих 70 антигенов сублокусов A, B, C, DR в модификации Ю. М. Зарецкой. Дерматоглифическое исследование проводили по методу Г. Д. Гладковой. На каждого обследованного больного заполняли карту обследования дерматоглифа. Поскольку ярко проявлялись половые различия дерматоглифических признаков, все показатели вычислялись отдельно для мужчин и женщин (Таблица 13). Анализ дерматоглифов больных семейным витилиго и контрольной группы выявил определенные различия.

Среди кольцевых узоров наиболее часто наблюдались петли и завитки, реже – дуги. У больных витилиго завитки встречаются чаще, чем в контрольной группе (46 и 15 % у мужчин, 28 и 20 % у женщин). В связи с увеличением удельного веса завитков повышены общий гребневый счет и дельтовый индекс. Отмечено статистически достоверное увеличение угла α (43%) по сравнению с контролем (41%), а также учащение узора на 4-й межпальцевой подушечке ($p < 0,05$). Собственно патологических структур рельефа кожи (гипоплазии, дисплазии) обнаружено не было. При анализе данных исследования HLA-фенотипа обнаружено повышение частоты встречаемости антигена A_2 (50 %) по сравнению с таковой в контроле (23 %)

и антигенов DR₃ (27 %), DR₄ (27 %) – в контроле соответственно 8,9 и 15,9 % (Таблица 13).

Анализ результатов исследования показывает, что семейное витилиго может быть отнесено к HLA-зависимым заболеваниям. У больных обнаружены повышение частоты встречаемости антигенов A₂, B₁₃, DR₄, а также дефицит по A₁, DR₁, DR₅.

Полученные данные свидетельствуют о том, что кроме общих закономерностей, относящихся к витилиго, при семейном характере заболевания выявляются определенные особенности, связанные с различными вариантами течения заболевания. Ассоциация витилиго с антигеном DR₃ находится в прямой зависимости с тяжелым длительным процессом, характеризующимся массовым поражением кожного покрова, что свидетельствует о возможном аутоиммунном варианте течения заболевания. Повышение частоты встречаемости DR₄ определяется у больных с ограниченными формами витилиго, которая часто рассматривается как следствие дисфункции симпатических нервов в пораженной области.

Высокий процент (15,72%) встречаемости антигена A₂ в HLA-фенотипе в наших исследованиях, а также повышение его, по данным других авторов (Cudworth A., Festenstein N., 1978), позволяет сделать вывод, что наличие данного антигена может определять генетическую предрасположенность к витилиго. Это следует учитывать при формировании группы риска возникновения заболевания. Наличие некоторых тенденций хода папиллярных линий в дерматоглифе больных семейным витилиго и отсутствие грубых отклонений от контрольной вариации дают основание полагать, что наследуется не само витилиго, а предрасположенность к нему. Относительное увеличение общего гребневого счета и дельтовидного индекса, а также учащение узора на 4-й межпальцевой подушечке было характерно для лиц с вариантом длительно протекающего витилиго. Выявленные нами особенности HLA-фенотипа и дерматоглифики при

семейном витилиго представляет интерес для дальнейшего прогнозирования течения заболевания и правильного подхода к лечению таких больных.

Для сравнения мы провели лечение в двух группах, по 20 больных в каждой. Контрольная группа получала ПУВА-терапию (15 сеансов через день с 0,25 до 4 биодоз) с предварительным приемом псоралена в дозе 0,01 мг на 1 кг массы за 2 часа до фотохимиотерапии, проводимой через день. В основной группе к вышеуказанному лечению добавлялись 10 сеансов лазеротерапии по методике, разработанной на кафедре кож.-вен. болезней РостГМУ. Давность заболевания у больных была от 1 года до 25 лет. В прошлом почти все больные лечились различными методами (инъекции витаминов, УФО и др.).

Все больные за 5 минут до фототерапии втирали в очаги поражения препарат «Псорален». В группе больных, получающих комплексное лечение (фотохимиотерапию) были получены лучшие результаты (Таблица 14).

Процесс выздоровления при витилиго наступал быстрее и повышалась стойкость достигнутого результата. Для подтверждения клинического эффекта от проведенного лечения были проведены исследования иммунных комплексов в этих двух группах.

Таблица 8

Содержание ЦИК в сыворотке крови больных витилиго до и после лечения.

Виды лечения	Число больных	Содержание циркулирующих иммунных комплексов (M ± m) в	
		До лечения	После Лечения
ПУВА	27	105,3±15,3	78,1±6,3
ПУВА + антидепрессант	33	106,4±16,4	60,4±5,2

p < 0,001

Принцип “кожа - зеркало организма” известен с древнейших времён. Практически не существует хронических кожных заболеваний, при которых грамотный дерматолог не занимается коррекцией состояния всего организма. Описанные многократно отмеченные случаи регрессии витилиго после успешного хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, печени и даже изгнания глистов показывают нам, что и витилиго не является исключением из общего правила. Однако все ранее описанные методики коррекции состояния организма при витилиго, проводившиеся с позиций современной медицины, оказались малоэффективными. В связи с этим мы обратились к опыту традиционной китайской медицины, за время своего существования накопившей достаточно большой опыт.

3.2. Особенности лечения больных витилиго с заболеваниями ЖКТ

Полное клиническое излечение больных невозможно без устранения сопутствующих патологий. Некоторые зарубежные авторы рассматривают витилиго как “кожный маркер внутренней болезни”. Так, у больных витилиго высока частота патологий печени: поражения паренхимы печени с синдромом холестаза, снижение дезинтоксикационной функции печени, другой из сопутствующих патологий у больных витилиго являются: изменения со стороны ЖКТ — нарушения кислотообразующей и двигательной функций желудка .

Характерна полная взаимозависимость наступления клинического эффекта от лечения патологий печени: отмечены случаи полной репигментации очагов витилиго после излечения выявленного лямблиоза печени гастроэнтерологами без какого-либо специфического лечения витилиго.

В нашем исследовании было изучено 87 больных, из них 58 мужчин и 29 женщин. В Таблица 9 приведены данные о тех больных витилиго, которые имели сопутствующие заболевания ЖКТ

Таблица 9

Количество больных витилиго с сопутствующими заболеваниями ЖКТ

Витилиго ЖКТ	Мужчин	Женщин	Всего
Заболевания ЖКТ	39	24	63
Желуд и 12-ПК	25	11	36
Печень и жел.пути	14	13	27

Заболевания пищеварительной системы выявлены у 10,73% больных витилиго, из них у 6,13% больных диагностировано поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, а у 4,60% — патология печени и желчных путей. Причем заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки чаще наблюдались у мужчин (4,26% против 1,87%), а заболевания печени у 2,39% и 2,21%, соответственно (Таблице16).

Таблица 16.

Распределение больных витилиго с сопутствующими заболеваниями ЖКТ по видам заболеваний в %

Витилиго ЖКТ	Мужчин%	Женщин%	Всего%
Заболевания ЖКТ	6,64	4,09	10,73
Желуд и 12-ПК	4,26	1,87	6,13
Печень и жел.пути	2,39	2,21	4,60
Резекция жел.	0,85	0,00	0,85
Хронич.гастр.	1,36	0,68	2,04
Др.забол.жел.	0,51	0,34	0,85

Среди рассматриваемого контингента больных витилиго язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки диагностирована у 6,13%,

состояние после резекции желудка— у 0,85%, хронический гастрит — у 2,04%, другие заболевания желудка - у 0,85%.

Нередко у больных витилиго с язвенной болезнью наблюдались одновременно и другие заболевания пищеварительной системы. Так, у 22,1% больных язвенная болезнь сочеталась с хроническим гастритом, у 12 — с заболеваниями печени и желчных путей, у 13,2 — с хроническим дуоденитом и перидуоденитом, у 3,7 —с хроническим колитом и у 1,2%— с опущением желудка.

Сочетание витилиго и язвенной болезни чаще отмечалось у мужчин и в 4,4 раза реже у женщин. Вызвано это тем, что как витилиго, так и язвенной болезнью чаще болеют мужчины.

По нашим наблюдениям, язвенная болезнь предшествовала выявлению витилиго у 37,5% больных, а витилиго предшествовал выявлению язвенной болезни у 54,2, оба заболевания выявлены в один год у 8,3% больных.

В связи с этим в комплексную терапию витилиго с сопутствующими заболеваниями ЖКТ рекомендуется включать препараты, улучшающие функционирование печени и желчного пузыря,— эссенциале, холагогум, гепатопротекторы – легалон, силимарин, гепабене.

В то же время назначают: холиноблокаторы – пирензепин, H₂-гистаминоблокаторы – циметидин, фамотидин, блокаторы протонной помпы – омепразол, лансопразол, антацидные средства (магния окись, алюминия гидроокись, маалокс, альмагель, трисиликат магния и др.), средства, предохраняющие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки от кислотно-пептического воздействия и улучшающие репаративные процессы (сукралфат, де-нол, солкосерил, мизопростол и др.).

3.3. Исследование ферментативной функции печени у больных витилиго с помощью антипиринового теста.

У больных витилиго установлено снижение активности монооксигеназной системы печени, основной компонент которой - цитохром P450.

Характерна полная взаимозависимость наступления эффекта от лечения заболеваний печени: отмечены случаи выздоровления после излечения выявленного витилиго.

Полное излечение больных невозможно без устранения сопутствующих заболеваний. Витилиго - “кожный маркер внутренней болезни”. Так, у больных витилиго высока частота патологий печени: поражения паренхимы печени с синдромом холестаза, снижение дезинтоксикационной функции печени. В связи с этим в комплексную терапию рекомендуется включать препараты, улучшающие функционирование печени и желчного пузыря,— эссенциале, холагогум. Характерна полная взаимозависимость наступления эффекта от лечения заболеваний печени: отмечены случаи выздоровления после излечения выявленного лямблиоза печени гастроэнтерологами без какого-либо специфического лечения витилиго.

Очень частой сопутствующей патологией у больных витилиго являются изменения со стороны ЖКТ — нарушения кислотообразующей и двигательной функций желудка; заболевания сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что одной из основных систем, реализующих процессы детоксикации в организме и поддерживающих стабильность его внутренней среды, является монооксигеназная система (МОС) печени, основной компонент которой — цитохром P450.

Изучена активность МОС печени у больных витилиго и возможности терапевтической коррекции ее нарушений.

Под наблюдением находилось 87 больных витилиго (45 мужчин и 42 женщин). Возраст больных варьировал в самых широких пределах - самому молодому пациенту было 17 лет, самому старшему – 72 года. Наибольшая обращаемость по поводу витилиго наблюдалась в молодом возрасте (до 40 лет) - 73,1% и особенно среди молодых девушек от 17 до 20 лет - 22,9%.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых людей.

Активность МОС печени оценивали с помощью антипиринового теста: в организме антипирин полностью метаболизируется ферментами печени, причем период его полувыведения коррелирует с активностью МОС гепатоцитов. Антипирин назначали в таблетках утром натощак в дозе 10 мг/кг, пробы слюны брали до и через 3, 6, 9, 12 и 24 ч после приема препарата. Содержание антипирина в слюне определяли спектрофотометрическим методом. Период полувыведения препарата ($T_{1/2}$), клиренс (CL) и объем распределения (Vd) определяли по описанной ранее методике.

Исследования показали, что в группе больных витилиго $T_{1/2}=3,065 \pm 0,65$ час антипирина достоверно увеличен ($p<0,05$) по сравнению с группой здоровых ($10,5 \pm 0,55$ час), Vd и CL существенно не менялись. Поскольку известно, что $T_{1/2}$ антипирина отражает скорость метаболизма препарата, можно сделать вывод, что при витилиго происходит снижение активности МОС печени.

Был проведен анализ зависимости активности МОС печени от давности заболевания. Для этого больных разделили на 3 группы (см. в Таблице 17),

Таблица 17

Характеристики фармакокинетики антипирина у больных витилиго

Антипириновый тест	кол-во	час	л/кг	л/(час*кг)
		t1/2	Vd	CL
здоровые	28	10,5 ± 0,55	1,84 ± 0,25	0,121 ± 0,018

больные до лечения	128	13,065	± 0,65	2,071	± 0,26	0,106	± 0,013
до 5 лет	68	12,1	± 0,57	1,92	± 0,22	0,110	± 0,012
5-10 лет	37	13,9	± 0,63	2,2	± 0,22	0,110	± 0,010
более 10 лет	23	14,5	± 0,62	2,3	± 0,26	0,110	± 0,013
после лечения	128	12,483	± 0,66	1,997	± 0,26	0,112	± 0,015
до 5 лет	68	12,5	± 0,63	1,88	± 0,22	0,104	± 0,012
5-10 лет	37	12,9	± 0,61	1,97	± 0,21	0,106	± 0,010
более 10 лет	23	11,8	± 0,53	2,1	± 0,20	0,123	± 0,010

Оказалось, что у больных с давностью заболевания до 5 лет активность МОС печени сохранялась на уровне контрольных величин ($p < 0,05$), с увеличением длительности заболевания регистрировалось достоверное увеличение $T_{1/2}$ антипирина (при давности болезни 5—10 лет ($p < 0,05$) и более 5 лет ($p < 0,05$)).

Эти данные свидетельствуют о патогенетической обоснованности применения препаратов, стимулирующих цитохром Р450-зависимые ферменты печени при витилиго.

В зависимости от методики лечения больных разделили на 2 группы. В 1-й группе (68 больных) назначали только ПУВА-терапию, во 2-й (37 больных) одновременно с ПУВА-терапией назначали мелагенин и плацентоль по 0,1 г 2 раза в день. ПУВА-терапию проводили по общепринятой методике 4 раза в неделю. В качестве фотосенсибилизатора использовали аммифурин (0,6 мг/кг). Клиническое выздоровление констатировали при полной репигментации очагов, значительным улучшением считали репигментацию от 60 до 95 % очагов, улучшением — репигментацию от 10 до 60 % очагов.

У больных 2-й группы репигментация витилигинозных очагов наблюдалась после 8—12 процедур и была стойкой. 2 курса лечения получили 11 больных, 3 курса — 9 больных, 4 курса — 5. Клиническое выздоровление констатировано у 11 больных после 3—4 курсов лечения, значительное улучшение — у 29, улучшение — у 9.

Побочные явления (тошнота, головокружение, боли в желудке) отмечены у 29 из 87 больных.

После лечения у больных, получавших только ПУВА-терапию, T1/2 антипирина был достоверно выше, чем в группе контроля, у получавших аммифурин в комплексе с ПУВА-терапией отмечено его выраженное снижение, по сравнению с группой не принимавшей фотосенсибилизатор.

Проведенные исследования говорят о том, что при витилиго происходит угнетение активности цитохром Р450-зависимых ферментов печени, которое коррелирует у больных с длительностью заболевания и тем выше, чем длительнее срок болезни. ПУВА-терапия приводит к стимуляции детоксикационной активности печени, что отражается на снижении периода полувыведения антипирина, и как следствие, ведет к улучшению клинического состояния больных.

3.4. Результаты лечения после ПУВА-терапия и антидепрессант.

Клиническое выздоровление констатировали при полной репигментации очагов, значительное улучшение – при репигментации от 40 до 80 % очагов, улучшение – при репигментации от 5 до 40 % очагов. Репигментация витилигинозных очагов появлялась, как правило, после 15 – 20-го сеанса фотохимиотерапии в виде незначительных точек пигмента около волосяных фолликулов или по краям очага. Количество курсов фотохимиотерапии у больных 1-й группы варьировало от 1 до 5. Полная репигментация или клиническое выздоровление наступило у 1 больного с ограниченной формой заболевания после 3 курсов ПУВА-терапии. Значительное улучшение наблюдалось у 4 больных в возрасте до 50 лет с давностью заболевания не более 3 лет, улучшение – у 15. Результаты лечения зависели от количества курсов ПУВА-терапии.

Раньше всего пигментация в очагах поражения появлялась на шее, животе, спине, бедрах. Медленнее на предплечьях, кистях, голених. Еще тяжелее пигмент появлялся на пальцах, коже волосистой части головы и половых органах. После применения фотосенсибилизатора в начале терапии

у 2-х больных отмечались головокружение, однако на 3-й процедуре эти явления исчезли. В перерыве между курсами ПУВА-терапии пигментация усиливалась, оставалась неизменной, уменьшалась или полностью исчезала. У 6 больных после 1-го курса и к началу 2-го курса репигментация оставалась на том же уровне, у 8 – уменьшилась и 6 – исчезла к началу 2-го курса.

ПУВА-терапия с наружным использованием отечественного экстракта плаценты получали 27 больных (32 мужчин и 84 женщины). Ограниченная форма витилиго была у 8-ти человек, распространенная – у 19. Экстракт плаценты применяли наружно для смазывания очагов депигментации 2 раза в день: утром в 8.00 и непосредственно перед процедурой. ПУВА-терапию проводили по той же методике, как и в 1-й группе. Перерыв между курсами составлял 1 – 2 месяца. Репигментация появлялась после 8 – 10-й процедуры, если давность заболевания не превышала 3 – 5 лет и на 12 – 15-й при большей давности витилиго.

Клиническое выздоровление наступило у 3 человек после 2 – 3 курсов лечения, значительное улучшение – у 13, улучшение – у 11. Эффект терапии, как и в 1-й группе, зависел от количества курсов. Больные 2-й группы между курсами комплексной ПУВА-терапии ежедневно смазывали очаги витилиго экстрактом плаценты.

Надо особо отметить, что мы применяли отечественный фотосенсибилизатор – аммифурин, так как он наиболее эффективен при данном заболевании.

При назначении фурукумаринов необходимо учитывать, что в летние месяцы желательно уменьшить значительно число курсов проводимой терапии, так как интенсивность солнечной радиации, действующей на нашу кожу в летние месяцы значительна. Проведение лечения без учета этих обстоятельств приводит к развитию дерматитов, нередко осложняющихся экзематизацией. Поэтому, если лечение проводилось в летние месяцы доза фотосенсибилизатора значительно уменьшалась.

Восстановление пигментации начиналось с центральной части в виде темных точек, иногда по периферии пятен в виде светло-коричневой вуали.

Наиболее эффективно лечение у лиц в возрасте от 18 до 25 лет. Быстрее восстанавливалась пигментация в области свежих пятен, медленнее и хуже на пятнах, существующих более 10 лет.

Результаты настоящей работы показали, что обследованная группа пациентов характеризовалась молодым возрастом больных, ранним дебютом преимущественно распространенных форм витилиго, приобретающих медленно прогрессирующее течение. Наиболее распространенной в данной группе больных была сопутствующая патология печени, желчевыводящих путей и щитовидной железы. Обращает на себя внимание тот факт, что в ряде случаев сопутствующая патология не имела выраженной клинической симптоматики и была скорее случайной находкой, основанной на выявлении изменений лабораторных показателей и отклонении от нормы результатов инструментальных методов исследования. Частота обнаружения такого несоответствия результатов обследования и клинической симптоматики у больных витилиго позволяет предположить: либо витилиго является ранним маркером, целого ряда заболеваний, либо клинические проявления данного гипомеланоза не ограничиваются только депигментацией на кожи, а носят системный характер. Уточнить вышеизложенные предположения могут результаты тщательного клинического обследования большой выборки пациентов с витилиго.

Изменения иммунологического статуса играют важную роль в развитии витилиго, о чем свидетельствуют результаты многочисленных научных исследований. Тем не менее, результаты этих научных работ часто носят неоднозначный, противоречивый характер, что в большой степени связано с отсутствием единого подхода в проведении такого рода научных работ. В большинстве случаев изучаются отдельные звенья иммунитета, тогда как для определения роли тех или иных иммунологических отклонений

требуется комплексное исследование иммунологического статуса и иммунорегуляторных механизмов.

В настоящей работе был предпринят комплексный подход для изучения роли изменения иммунного статуса в патогенезе витилиго. Тем не менее, были получены противоречивые результаты. На фоне недостаточности Т-клеточного звена и снижения активности опсоно-макрофагальной системы отмечалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-а. При этом, как известно, витилиго носит невоспалительный характер.

Причиной снижения количества Т-лимфоцитов может быть нарушение иммунологической толерантности и гибель активированных аутоагрессивных Т-клеток. В свою очередь причиной появления аутоагрессии Т-лимфоцитов может быть генетически детерминированный дефект меланоцитов, приводящий к угнетению их функции.

Увеличение содержания ФНО-а в сыворотке крови больных витилиго может являться следствием активации макрофагов. Однако имеются результаты исследований, указывающие на снижение опсоно-фагоцитарной системы. Объяснением этому может служить истощение опсоно-фагоцитарной системы в результате массивного первичного иммунного ответа, что также может быть вызвано присутствием дефектных меланоцитов.

Изменения иммунного статуса и увеличение содержания ФНО-а в сыворотке крови больных витилиго предопределили необходимость изучения состояния системы апоптоза в коже пациентов с данной патологией. В ходе проведенных исследований было выявлено увеличение соотношения bax/bcl , свидетельствующее об увеличении активности процессов апоптоза в очаге витилиго по сравнению с видимо неизменной кожей того же больного. Обращает на себя внимание также тот факт, что

апоптотическая активность достоверно повышена в визуально неизменной коже больных витилиго по сравнению с аналогичными показателями в коже практически здоровых лиц.

На фоне комбинированной терапии с применением фототерапии отмечалось снижение соотношения bax/bcl , сопровождаемое восстановлением пигментации в очагах витилиго. Восстановление пигментации происходит за счет последующего обновления пула клеток.

Учитывая очень малый процент распространенности врожденного витилиго, думается, что генетически запрограммированный дефект меланоцитов реализуется под воздействием ряда триггерных факторов, среди которых выделяют психо-эмоциональный стресс, избыточную инсоляцию, перенесение инфекционных заболеваний. Не исключено также, что дефект меланоцитов возникает в результате действия какого-либо повреждающего агента, например, оксидативного стресса, к которому имеется генетически детерминированная повышенная чувствительность именно этих клеток.

Полученные результаты исследований, направленных на изучение патогенеза витилиго, а также анализ литературных данных продемонстрировали необходимость разработки индивидуальных схем терапии с учетом метаболических и клинических параметров и необходимость исследования новых лекарственных средств для эффективной терапии витилиго.

Оценивая эффективность применения депресса у пациентов, страдающих витилиго, можно утверждать, что применяемая терапия вызывает положительный клинический эффект, проявляющийся в виде стабилизации патологического процесса на коже и появлении достаточно выраженной, стойкой репигментации, а также оказывает стимулирующее воздействие на сниженные у этих больных иммунологические показатели.

В ходе настоящей работы были выявлены основные, ведущие звенья патогенеза витилиго, открывающие пути новых, дополнительных исследований механизмов развития данной патологии, разработки патогенетически обоснованных методов лечения, а также изучения патофизиологии кожи в целом. На основании данных литературы и собственных наблюдений в клинике продемонстрирована необходимость продолжения изучения патогенеза витилиго и разработки новых, эффективных и безопасных схем терапии.

Заключение

Актуальность проблемы этиологии, патогенеза и лечения витилиго определяется, прежде всего, тем, что им страдает 1-2% населения нашей страны, а в отдельных странах заболеваемость достигает 10% (63). С другой стороны, распространение витилиго в популяции характеризуется отсутствием клинически и экспериментально подтвержденных представлений о механизмах его развития, а также недостаточно эффективными методами лечения, затрудняющими социально-психологическую адаптацию больных, существенно снижающими их трудовую активность.

Удельный вес витилиго в ряду других заболеваний кожи не велик. По данным различных авторов, он составляет от 0,6 до 4% (4,12). Однако в последние годы значительно увеличилась обращаемость больных по поводу этого заболевания. В Центральной Азии частота встречаемости витилиго наиболее высока и в некоторых районах достигает 10% (31). Отмечается значительный рост заболеваемости данным дерматозом в Ростовской области по сравнению с предыдущими годами.

Для достижения клинического эффекта приём фотосенсибилизирующих препаратов сочетают с облучением депигментированных участков кожи УФ-светом, так как УФ-облучение угнетающе действует на клетки Лангерганса и стимулирует меланоциты, способствует выделению в кровь факторов роста, пролиферации меланоцитов и других клеток – кератиноцитов, фибробластов (14,21,36). Наиболее эффективен приём препаратов в сочетании с длинноволновым УФ-облучением (длина волны 320-390 нм), так называемым методом ПУВА-терапии или фотохимиотерапии (ФТХ). В связи с недостаточной активностью надпочечников больным витилиго назначают внутримышечные инъекции кортикотропина (ежедневно в дозе 10-20 ЕД, на курс лечения 200-300 ЕД) в сочетании с ПУВА-терапией (3,66,71). Для достижения лучших результатов лечения больным так же назначали неспецифические стимуляторы коры надпочечников (витамин. Иногда

рекомендуют применение при витилиго непосредственно кортикостероидов – преднизолона, преднизона (25,33).

Интересным является сообщение об использовании ПУВА-терапии в сочетании с наружным применением экстракта плаценты, который содержит тирозин – предшественник меланина, медь, пантотеновую кислоту, активирующую ионы меди, а также кортикостероиды. Совокупность этих веществ обуславливает выраженный терапевтический эффект, усиливающийся при проведении в промежутках между курсами ПУВА-терапии лечением экстрактом плаценты и инфракрасным облучением.

В обзоре литературы приведены современные представления о патогенезе витилиго и методах его лечения.

Витилиго - это заболевание из группы дисхромий кожи, которое характеризуется развитием депигментированных пятен белого цвета вследствие потери или снижения функции меланоцитов, прежде всего в коже, волосах, сетчатке глаз и, возможно, в мягких мозговых оболочках (23) .

Приведены различные гипотезы возникновения витилиго:

Гипотеза саморазрушения, которая предполагает, что исчезновение меланоцитов происходит или за счёт неблагоприятного действия метаболитов в процессе меланогенеза или за счёт нарушений в нормальном механизме деструкции меланосом, что ведёт к их безудержному разрушению и, соответственно, депигментации (12). Lerner (1971), в частности, утверждает, что в процессе образования меланина часть синтезируемых продуктов обладает токсическим действием на меланоциты.

Выдвинута гепатопротекторная гипотеза, которая предполагает, что при витилиго имеются нарушения функций печени, способные нарушать меланогенез и, тем самым ингибировать меланиновую продукцию, т.к. гепатопротекторы (эссенциале, карсил и др.) способны опосредованно стимулировать меланогенез у больных витилиго.

В главе, посвященной материалам и методам, приведены методы обработки данных, методы лечения и клиническая характеристика больных витилиго.

Среди наших пациентов было 42 женщины и 45 мужчин. Несмотря на то, что среди обратившихся преобладали женщины, мы не склонны считать, что женщины болеют витилиго чаще, чем мужчины. По-видимому, женщины, которых это заболевание беспокоит больше косметически, просто чаще обращаются за врачебной помощью.

В юношеском возрасте, когда первые признаки любого заболевания больше беспокоят родителей больного, обращаемость по поводу витилиго одинаково часта как у девочек, так и у мальчиков.

Возраст больных варьировал в самых широких пределах - самому молодому пациенту было 17 лет, самому старшему - 65.

Наибольшая обращаемость по поводу витилиго наблюдается в молодом возрасте (до 40 лет) - 83,33% и особенно среди молодых девушек от 17 до 20 лет - 22,9%.

Первые 3 – 4 дня взрослые больные получают по одной таблетке в день через 20 – 30 минут после еды, так как прием препарата натощак может вызвать тошноту, головокружение, головные боли.

При хорошей переносимости препарата в течение следующих 3 – 4 дней больные принимают полную дозу (рассчитывая по весу) за 2 часа до облучения. Всякий раз через увеличение времени облучения необходимо следить за ответной реакцией кожи на пораженных участках. Нормальная реакция – легкое покраснение.

При появлении сильной гиперемии облучение следует временно прекратить до исчезновения воспалительной реакции, после чего возобновляется облучение в дозе, от которой наблюдалась нормальная реакция кожи.

Следует иметь в виду, что при лечении некоторые больные могут жаловаться на головокружение, бессонницу, сердцебиение, головную боль, возникающие вследствие индивидуальной чувствительности к облучению. В

этих случаях мы на несколько дней прекращали лечение до восстановления хорошего самочувствия больного. Затем начинали вновь облучение (но без приема фотосенсибилизатора в субэритемных дозах) и, постепенно увеличивая дозу, устанавливали максимально переносимую. Только после этого возобновляли прием фотосенсибилизатора в той суточной дозе, на которой было прервано лечение. В случае же непереносимости облучения от этого метода следует отказаться совсем. О переносимости фотосенсибилизатора судят по самочувствию больного, так и по исследованию крови, мочи (один раз в 10 дней), измерению артериального давления. Для рационального назначения облучения мы обязательно определяли временные параметры эритемной реакции кожи лица, тела и конечностей.

Под наблюдением находилось 87 человек (42 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 13 до 65 лет с длительностью заболевания от нескольких месяцев до 30 лет. В зависимости от характера проводимой терапии больные были разделены на 3 группы. В 1-ую контрольную группу вошли 27 человек, получавшие только ПУВА-терапию. Во 2-ю группу включены 27 человек, получавшие ПУВА-терапию в сочетании с наружным использованием экстракта плаценты.

Перед началом лечения все больные проходили клиническое обследование у терапевта, эндокринолога, окулиста, а при необходимости – у гинеколога и у других специалистов. В 1-й группе (12 женщин, 8 мужчин) ограниченная форма заболевания была у 4 человек, распространенная – у 16.

Клиническое выздоровление констатировали при полной репигментации очагов, значительное улучшение – при репигментации от 40 до 80 % очагов, улучшение – при репигментации от 5 до 40 % очагов. Репигментация витилигинозных очагов появлялась, как правило, после 15 – 20-го сеанса фотохимиотерапии в виде незначительных точек пигмента около волосяных фолликулов или по краям очага. Количество курсов фотохимиотерапии у больных 1-й группы варьировало от 1 до 5. Полная

репигментация или клиническое выздоровление наступило у 1 больного с ограниченной формой заболевания после 3 курсов ПУВА-терапии. Значительное улучшение наблюдалось у 4 больных в возрасте до 50 лет с давностью заболевания не более 3 лет, улучшение – у 15. Результаты лечения зависели от количества курсов ПУВА-терапии.

Раньше всего пигментация в очагах поражения появлялась на шее, животе, спине, бедрах. Медленнее на предплечьях, кистях, голенях. Еще тяжелее пигмент появлялся на пальцах, коже волосистой части головы и половых органах. После применения фотосенсибилизатора в начале терапии у 2-х больных отмечались головокружение, однако на 3-й процедуре эти явления исчезли. В перерыве между курсами ПУВА-терапии пигментация усиливалась, оставалась неизменной, уменьшалась или полностью исчезала. У 6 больных после 1-го курса и к началу 2-го курса репигментация оставалась на том же уровне, у 8 – уменьшилась и 6 – исчезла к началу 2-го курса.

ПУВА-терапия с наружным использованием отечественного экстракта плаценты получали 27 больных (32 мужчин и 84 женщины). Ограниченная форма витилиго была у 8-ти человек, распространенная – у 19. Экстракт плаценты применяли наружно для смазывания очагов депигментации 2 раза в день: утром в 8.00 и непосредственно перед процедурой. ПУВА-терапию проводили по той же методике, как и в 1-й группе. Перерыв между курсами составлял 1 – 2 месяца. Репигментация появлялась после 8 – 10-й процедуры, если давность заболевания не превышала 3 – 5 лет и на 12 – 15-й при большей давности витилиго.

Клиническое выздоровление наступило у 3 человек после 2 – 3 курсов лечения, значительное улучшение – у 13, улучшение – у 11. Эффект терапии, как и в 1-й группе, зависел от количества курсов. Больные 2-й группы между курсами комплексной ПУВА-терапии ежедневно смазывали очаги витилиго экстрактом плаценты.

Надо особо отметить, что мы применяли отечественный фотосенсибилизатор – аммифурин, так как он наиболее эффективен при данном заболевании.

При назначении фурукумаринов необходимо учитывать, что в летние месяцы желательно уменьшить значительно число курсов проводимой терапии, так как интенсивность солнечной радиации, действующей на нашу кожу в летние месяцы значительна. Проведение лечения без учета этих обстоятельств приводит к развитию дерматитов, нередко осложняющихся экзематизацией. Поэтому, если лечение проводилось в летние месяцы доза фотосенсибилизатора значительно уменьшалась.

Восстановление пигментации начиналось с центральной части в виде темных точек, иногда по периферии пятен в виде светло-коричневой вуали.

Наиболее эффективно лечение у лиц в возрасте от 18 до 25 лет. Быстрее восстанавливалась пигментация в области свежих пятен, медленнее и хуже на пятнах, существующих более 10 лет.

Интерес к витилиго на сегодняшний день обусловлен с одной стороны возрастающими эстетическими требованиями самих пациентов, что продиктовано усилением внимания общества на внешний вид его членов. С другой стороны проблема витилиго привлекает научный интерес ученых, обусловленный появлением фактов, свидетельствующих о сходстве патогенеза витилиго и меланомы кожи, о целом ряде биохимических, иммунологических, а также соматических изменений, сопутствующих данной патологии.

Тем не менее, патогенез витилиго в настоящее время остается все еще недостаточно изученным, не смотря на многочисленные научные исследования, ведущиеся в этом направлении. Однозначного мнения относительно механизмов развития данного заболевания не было получено. Соответственно, среди многообразия предложенных методов лечения витилиго, не существует четко разработанных эффективных и безопасных

схем коррекции данного состояния.

Отсутствие единства мнений относительно патогенеза витилиго обусловлено большим расхождением в результатах научных исследований, проводимых в одном том же направлении, но разными следователями. Очевидно, это вызвано отсутствием единого алгоритма обследования больных витилиго, а также отсутствием]» единого подхода к проведению научных исследований, направленных на изучение патогенеза данного заболевания.

В настоящей работе была предпринята попытка разработать комплексный, доступный и информативный подход к изучению механизмов развития витилиго и, соответственно, разработать индивидуализированные эффективные и безопасные методы лечения данной патологии.

Результаты настоящей работы показали, что обследованная группа пациентов характеризовалась молодым возрастом больных, ранним дебютом преимущественно распространенных форм витилиго, приобретающих медленно прогрессирующее течение. Наиболее распространенной в данной группе больных была сопутствующая патология печени, желчевыводящих путей и щитовидной железы. Обращает на себя внимание тот факт, что в ряде случаев сопутствующая патология не имела выраженной клинической симптоматики и была скорее случайной находкой, основанной на выявлении изменений лабораторных показателей и отклонении от нормы результатов инструментальных методов исследования. Частота обнаружения такого несоответствия результатов обследования и клинической симптоматики у больных витилиго позволяет предположить: либо витилиго является ранним маркером, целого ряда заболеваний, либо клинические проявления данного гипомеланоза не ограничиваются только депигментацией на кожи, а носят системный характер. Уточнить вышеизложенные предположения могут результаты тщательного клинического обследования большой выборки

пациентов с витилиго.

Изменения иммунологического статуса играют важную роль в развитии витилиго, о чем свидетельствуют результаты многочисленных научных исследований. Тем не менее, результаты этих научных работ часто носят неоднозначный, противоречивый характер, что в большой степени связано с отсутствием единого подхода в проведении такого рода научных работ. В большинстве случаев изучаются отдельные звенья иммунитета, тогда как для определения роли тех или иных иммунологических отклонений требуется комплексное исследование иммунологического статуса и иммунорегуляторных механизмов.

В настоящей работе был предпринят комплексный подход для изучения роли изменения иммунного статуса в патогенезе витилиго. Тем не менее, были получены противоречивые результаты. На фоне недостаточности Т-клеточного звена и снижения активности опсоно-макрофагальной системы отмечалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-а. При этом, как известно, витилиго носит невоспалительный характер.

Причиной снижения количества Т-лимфоцитов может быть нарушение иммунологической толерантности и гибель активированных аутоагрессивных Т-клеток. В свою очередь причиной появления аутоагрессии Т-лимфоцитов может быть генетически детерминированный дефект меланоцитов, приводящий к угнетению их функции.

Увеличение содержания ФНО-а в сыворотке крови больных витилиго может являться следствием активации макрофагов. Однако имеются результаты исследований, указывающие на снижение опсоно-фагоцитарной системы. Объяснением этому может служить истощение опсоно-фагоцитарной системы в результате массивного первичного иммунного ответа, что также может быть вызвано присутствием дефектных

меланоцитов.

Изменения иммунного статуса и увеличение содержания ФНО-а в сыворотке крови больных витилиго предопределили необходимость изучения состояния системы апоптоза в коже пациентов с данной патологией. В ходе проведенных исследований было выявлено увеличение соотношения $ba\alpha/bcl$, свидетельствующее об увеличении активности процессов апоптоза в очаге витилиго по сравнению с видимо неизменной кожей того же больного. Обращает на себя внимание также тот факт, что апоптотическая активность достоверно повышена в визуально неизменной коже больных витилиго по сравнению с аналогичными показателями в коже практически здоровых лиц.

На фоне комбинированной терапии с применением фототерапии отмечалось снижение соотношения $ba\alpha/bcl$, сопровождаемое восстановлением пигментации в очагах витилиго. Восстановление пигментации происходит за счет последующего обновления пула клеток.

Учитывая очень малый процент распространенности врожденного витилиго, думается, что генетически запрограммированный дефект меланоцитов реализуется под воздействием ряда триггерных факторов, среди которых выделяют психо-эмоциональный стресс, избыточную инсоляцию, перенесение инфекционных заболеваний. Не исключено также, что дефект меланоцитов возникает в результате действия какого-либо повреждающего агента, например, оксидативного стресса, к которому имеется генетически детерминированная повышенная чувствительность именно этих клеток.

Полученные результаты исследований, направленных на изучение патогенеза витилиго, а также анализ литературных данных продемонстрировали необходимость разработки индивидуальных схем терапии с учетом метаболических и клинических параметров и необходимость исследования новых лекарственных средств для эффективной

терапии витилиго.

Оценивая эффективность применения депресса у пациентов, страдающих витилиго, можно утверждать, что применяемая терапия вызывает положительный клинический эффект, проявляющийся в виде стабилизации патологического процесса на коже и появлении достаточно выраженной, стойкой репигментации, а также оказывает стимулирующее воздействие на сниженные у этих больных иммунологические показатели.

В ходе настоящей работы были выявлены основные, ведущие звенья патогенеза витилиго, открывающие пути новых, дополнительных исследований механизмов развития данной патологии, разработки патогенетически обоснованных методов лечения, а также изучения патофизиологии кожи в целом. На основании данных литературы и собственных наблюдений в клинике продемонстрирована необходимость продолжения изучения патогенеза витилиго и разработки новых, эффективных и безопасных схем терапии.

Выводы:

1. Проведенный нами ретроспективный анализ населения показывает, что за последние годы в Самаркандской области число больных витилиго, обращающихся за врачебной помощью, значительно возросло. Среди наших пациентов было 62 женщины и 45 мужчин. Несмотря на то, что среди обратившихся преобладали женщины, мы не склонны считать, что женщины болеют витилиго чаще, чем мужчины.
2. Впервые в дерматологической практике разработана методика лечения больных витилиго (ПУВА-терапия + антидепрессант), установлена её высокая терапевтическая эффективность: отмечается значительное изменение показателей уровня ЦИК, выявлены статистически достоверные отклонения в содержании T_3 , T_4 и кортизола.
3. Проведено сравнение различных методов лечения витилиго (ПУВА, ПУВА+антидепрессант, ПУВА + лекарственные методы лечения (мелагенин, плацентоль)), в результате которого установлено, что наиболее эффективным является сочетание ПУВА + антидепрессант. После проведенного лечения показатели иммунных комплексов значительно улучшились (ПУВА - $58,0 \pm 6,4$ ЕД, ПУВА+плацентоль - $53,07 \pm 3,7$ ЕД, ПУВА в сочетании с антидепрессантов - $52,68 \pm 6,28$ ЕД).

4. Практические рекомендации

1. Модифицированный вариант лечения витилиго на фоне ПУВА-терапии препарата депресса в дозе 20 мг/сут перорально 1 раз в день, в течение 16 дней.

2. При лечении больных витилиго необходимо специфическую терапию сочетать назначением средств, корригирующих иммунную систему защиты: иммуномодулятор плацентоль 1 раз в день, местно 14 дней. При ассоциации витилиго с другими заболеваниями указанный курс сочетается с лечением сопутствующих заболеваний.

Список использованных литератур:

1. Биохимия: Учебник/Под ред. Е.С. Северина.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003-С.508.
2. Бухарина Е. Гиперпигментация: причины и следствия.Козтейс international. 2004; 1: 4-8.
3. Виноградов А.Б. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. Морфофункциональное обоснование воздействия лучей лазера на различные тканевые структуры. Челябинск, 2004.
4. Дворянкова Е.В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Терапевтическая эффективность применения отечественного иммуномодулятора «Полиоксидоний» у больных витилиго. Москва, 2002.
5. Изучение содержания ВЖК у больных витилиго в условиях применения лазерной терапии.// Научная мысль Кавказа. Изд.СКНЦ: 2005. - Приложение № 3_ . – с.175-180
6. Изучение содержания ВЖК у больных витилиго при лечении мелагенином и плацентолом// Научная мысль Кавказа. Изд.СКНЦ: 2006. - Приложение № 3__ . – с.222 -226 (Хоронько В.В.)
7. Исследование ферментативной функции печени у больных витилиго с помощью антипиринового теста. //Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Изд.СКНЦ: Спецвыпуск 2006. - № 4. – с.86-87 (Хоронько В.В).
8. Комов В.П., Швецова В.И. Биохимия: учебник для вузов.-М.:ДОФА, 2004.- с. 147.
9. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Ефремова Е.И. Клиника, диагностика и лечение витилиго. М.: «РММР», 2005.
- 10.Кошевенко Ю. Н. Фототерапия витилиго: обоснование, особенности, клиническая эффективность. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001; 3: 58-66.

11. Кошевенко Ю.Н. Витилиго: клиника, этиология, патогенез, лечение, реабилитация, профилактика.-М.: Косметика и медицина, 2002.
12. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Патоморфологическая картина пораженной кожи. Росс. журн. кожн. и вен. болезней .2000; 1Г 53-63.
13. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Том I. М.: «Медицина», 2006.-с.27-29.
14. Лабзовская Н.П. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Комплексное лечение больных витилиго с использованием фоно-, эндоионофореза меди и КВЧ-волн. Томск, 2003.
15. Лечение витилиго комплексным методом ПУВА- в сочетании с мелагенином и плацентолом // Научная мысль Кавказа. Изд.СКНЦ: 2005. - Приложение № 13. – с.158-161
16. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Годуэлл В. Биохимия человека: в 2 томах. Том 1. Пер. с англ. -М.: Мир, 1993.- с. 351-352.
17. Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. Махачкала: Изд-во типографии ДНЦ РАН, 2002.
18. Москвин С.В. Физические основы лазерной терапии. Низкоинтенсивная лазерная терапияю-М.:ТОО «Фирма «Техника» , 2000.
19. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. М.:НПЦ «Техника», 2003.
20. Муратходжаева Ш.Н. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. «Фотохимиотерапия витилиго и ее влияние на состояние микроциркуляции кожи» Киев, 1988.
21. Мяделец О. Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология". М: Медлит, 2006.

22. Новый подход к терапии витилиго Первый Российский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ, т.1, 2003 г, с. 114 (в соавторстве с) Ю.К. Скрипкин.
23. Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В. Кожа и ее производные. Учебное пособие. Омск-Орел: Омская областная типография, 2005.
24. Особенности лечения больных витилиго с заболеваниями ЖКТ. //Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Изд.СКНЦ: Спецвыпуск 2006. - № 4. – с.173-174.
25. Панчешникова Э.С. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Селективная импульсная фототерапия приобретенных гиперпигментаций кожи,- Москва, 2005.
26. Прошутинская Д.В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Селективная фототерапия детей, больных витилиго, с учетом роли иммунных изменений. Москва, 2004.
27. Ремизов А.Н., Максина А.Г., Потапенко А.Я. Медицинская и биологическая физика: учеб. для вузов. 4-е изд., перераб. и дополн.- М: Дрофа, 2003.
28. Сазонтова Т.Г., Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Ткаченко С.Б., Жукова А.Г. Подходы к выбору терапии витилиго. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005; 6:2-7.
29. Санчес Е.А. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Косметологическая коррекция инволюционно-измененной кожи лица. -Москва, 2002.
30. Смирнова И.О., Кветной И.М., Князькин И. В., Данилов С.И. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения. -СПб.Издательство ДЕАНб, 2005.
31. Утц С.Р., Кнушке П., Синичкин Ю.П. Применение неинвазивных методов диагностики в экспериментальной дерматокосметологии.

- Вестник дерматологии и венерологии. 1997; 1:19-23.
32. Утц С.Р., Синичкин Ю.П. Оценка степени эритемы и пигментации кожи методом лазерной флуоресцентной спектроскопии. Вестник дерматологии и венерологии. 1996; 3: 17-19.
33. УФ-излучение и кожа: эффекты, проблемы, решения. Сборник статей. М: ООО «Фирма Клавель», 2004.
34. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: учебник.- М.: Медицина; 2000.
35. Хаитов Р. М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: учебник.-2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2002.
36. Цветкова Г.М., Мордовцев В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. М.: Медицина, 2003.
37. Asawanonda P., Charoenlap M., Korkij W. Treatment of localized vitiligo with targeted broadband UVB phototherapy: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006; 22 (3): 133-6.
38. Austin M. Fighting and living with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(1 Suppl):S7-8.
39. Aydogan K, Turan OF, Onart S, Karadogan SK, Tunali S. Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31(1):110-3.
40. Bandow GD, Koo JY. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2004;43(8):55 5-61.
41. Barisic-Drusko V, Rucevic I. Trigger factors in childhood psoriasis and vitiligo. *Coll Antropol.* 2004; 28(1):277-85.
42. Berneburg M, Brod C, Benedix F, Rocken M. New and established indications for phototherapy with narrowband UVB. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; 3(11):874-82.
43. Berneburg M, Rocken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(2):98-108.

44. Blomhoff A, Helen Kemp E, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Husebye ES, Akselsen HE, Lie BA, Undlien DE. CTLA4 polymorphisms are associated with vitiligo, in patients with concomitant autoimmune diseases. *Pigment Cell Res.* 2005; 18(1):55-8.
45. Brazzelli V, Prestinari F, Castello M, Bellani E, Roveda E, Barbagallo T, Borroni G. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol.* 2005; 22(3):257-61.
46. Caron-ScfrreinemaclT^ Bos~JD~Westerhof "Wr UVB 311 nm tolerance of vitiligo skin increases with skin photo type. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(1):24-6.
47. Chen GY, Hsu MM, Tai HK, Chou TC, Tseng CL, Chang HY, Lan CC, Sheu HM. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol.* 2005; 32(10):793-800.
48. Choi KH, Park JH, Ro YS. Treatment of Vitiligo with 308-nm xenon-chloride excimer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas. *J Dermatol.* 2004;31(4):284-92.
49. Chu CY, Liu YL, Chiu HC, Jee SH. Dopamine-induced apoptosis in human melanocytes involves generation of reactive oxygen species. *Br J Dermatol.* 2006; 154 (6): 1071-9.
50. Chuh AA, Zawar V. Demonstration of residual perifollicular pigmentation in localized vitiligo—a reverse and novel application of digital epiluminescence dermoscopy. *Comput Med Imaging Graph.* 2004; 28(4):213-7.
51. Dogra S, Kumar B. Repigmentation in vitiligo universalis: Role of melanocyte density, disease duration, and melanocytic reservoir. *Dermatol Online J.* 2005;11(3):30.
52. Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2): 133-7.
53. Geel N., Ongenae K., Mil M., Haeghen Y.V. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions

- for repigmenting vitiligo. *Arch dermatol.* 2004; 140:1203-1208.
54. Giovannelli L, Bellandi S, Pitozzi V, Fabbri P et al. Increased oxidative DNA damage in mononuclear leukocytes in vitiligo. *Mutat Res.* 2004; 556(1-2): 101-6.
55. Grema H, Raulin C. The excimer laser in dermatology and esthetic medicine. *Hautarzt.* 2004; 55(1):48-57.
56. Greve B., Raulin C., Fischer E. Eximer laser treatment of vitiligo -critical retrospective assessment of own results and literature overview. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4 (1): 32-40.
57. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):677-83.
58. Hasse S., Gibbons NC, Rokos H, Maries LK, Schallreuter KU. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H2O2 stress. *J Invest Dermatol.* 2004; 122 (2): 30713.
59. Hetz C.A., Torres V., Quest A.F. Beyond apoptosis: nonapoptotic death in physiology and disease. *Biochem Cell Biol.* 2005; 83 (5): 579-88.
60. Hofer A., Hassan A., Legat F., Kerl H., Worf P. The efficacy of eximer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20 (5): 558-64.
61. Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci.* 2005";20(2):273-8.
62. Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP, Marenza S, Capitanio B, Leone G, Picardo M. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology.* 2005; 210(1):26-30.
63. Iu JB5 Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, Zhao XY, Ren YQ, Zhu YG, Zhang XJ. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of

- 3742 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30(4):327-31.
64. Jin Z., El-Deiry WS. Overview of cell death signaling pathways. *Cancer Biol Ther.* 2005; 4 (2): 139-63.
65. Kanwar A.J., Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin. And Exp. Derm.* 2005 ; 4(30): 332-336.
66. Khosravi-Far R. Death receptor signals to the mitochondria. *Cancer biology and therapy.* 2004; 3 (11): 1051-1057.
67. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, Shimizu A et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-MJ *Pathol.* 2004 ; 202(4):463-75.
68. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005;18(4):300-5.
69. Lee CH, Yu HS. Elevated serum antimelanocyte antibody level in cerebriform intradermal nevus with vitiligo. *J Dermatol.* 2004; 31(7):540-5.
70. Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, Zhao XY, Ren YQ, Zhu-YGrZhang"XJrClinicalprofilesI^^ 3742 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30(4):327-31.
71. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 195(3):298-308.
72. Mishra NC, Kumar S. Apoptosis: a mitochondrial perspective on cell death. *Indian J Exp Biol.* 2005; 43 (1): 25-34.
73. Nistico S, Costanzo a., Saraceno r., Chimenti s. Efficacy of monochromatic eximer laser radiation (308 nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (4): 877-9.
74. Nordlund JJ. Assessment scale used in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.*

2005; 52(6)T1 Γ121

75. Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol.* 2005; 152(6): 1165-72.
76. Ostovari N, Passeron T, Zakaria W, Fontas E, Larouy JC, Blot JF, Lacour JP, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg Med.* 2004; 35(2): 152-6.
77. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun.* 2005; 25 Suppl:63-8.
78. Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm eximer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin dermatol.* 2006; 24 (1): 33-42.
79. Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A, Taddeucci P, Ierardi F, Andreassi L. Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo. *Dermatol Surg.* 2005; 31(2): 155-9.
80. Sandra F., Degli Esposti M., Ndebele K., Gona P., Knight D., Rosenquist M., Khosravi-Far R. Tumor necrosis factor-related apoptosis-including ligand alters mitochondrial membrane lipids. *Cancer Res.* 2005; 65 (18):8286-97.
81. Tjioe M, Otero ME, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Quality of life in vitiligo patients after treatment with long-term narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 ;19(1):56-60.
82. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB eximer laser early preliminary results in eight patients. *Las Sug Med.* 2004; 34 (3): 205.
83. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29(2): 180-4.