

© Коллектив авторов, 2009

И.А. Усовецкий, Н.М. Шарова, Н.Г. Короткий

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОЭТАПНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета  
ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

В статье представлены результаты собственных исследований, посвященных особенностям клинического течения различных форм витилиго у детей, некоторым патогенетическим аспектам развития заболевания и оценке клинической эффективности комплексной терапии сегментарной и несегментарной форм витилиго.

**Ключевые слова:** витилиго, иммуномодулирующая терапия, коррекция психоэмоциональных расстройств, Пимекролимус.

Authors present data of proper investigations of pediatric vitiligo, including peculiarities of clinical presentations, some pathogenetic aspects of vitiligo development, estimation of clinical efficacy of complex therapy in cases of segmental and non-segmental vitiligo.

**Key words:** vitiligo, immunomodulating therapy, correction of psychoemotional disorders, Pimecrolimus.

Витилиго – заболевание, относящееся к дисхромиям кожи, сопровождается внезапной потерей пигмента на любом участке кожного покрова. Участки депигментации склонны к периферическому росту, возникают вследствие нарушения секреторной функции меланоцитов или их гибели. Развитие и течение заболевания не сопровождается субъективными симптомами, не представляет угрозы жизни, но является неблагоприятным фактором для социальной адаптации, влияет на качество жизни и настроение больного и его родственников.

Витилиго является распространенным дерматозом, в мире число больных превышает 1% от всего населения. В 70% случаев заболевание начинается в возрасте от 10 до 25 лет, дети младше 10 лет, в том числе новорожденные и дети грудного возраста составляют приблизительно 25% всех больных витилиго [1]. Витилиго может возникнуть в любом возрасте, длиться неопределенно долго, самопроизвольное исчезновение наблюдается крайне редко.

Причины появления депигментированных очагов до сих пор неизвестны. Недостаточно понятно, в результате каких нарушений резко прекращается синтез меланина и погибают меланоциты. Во всяком случае, как внутриклеточные, так и внешние факторы могут оказывать прямое и опосредованное повреждающее действие на меланоциты. Среди внешних факторов наибольшее значение придают хроническим заболеваниям, инфекционным и токсическим агентам, чрезмерному ультрафиолетовому облучению, стрессам. На протяжении многих десятилетий витилиго связывали с аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, красной волчанкой, атопическим дерматитом, заболеваниями печени инфекционного или токсического генеза, глистной инвазией и рядом врожденных синдромов [2]. Однако, частота витилиго у этих больных не выше, чем в популяции в целом. Ряд авторов [3, 4], подводя итоги многолетним исследованиям, считают, что дети с витилиго в большинстве случаев не имеют никаких тяжелых или хронических сопутствующих

### Контактная информация:

Шарова Наталья Михайловна – д.м.н., проф. каф. дерматовенерологии педиатрического факультета  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997 г. Москва, Ленинский пр-кт, 117

Тел.: (495) 936-90-16, E-mail: nataliasharova@inbox.ru

Статья поступила 11.05.10, принята к печати 3.06.10.

щих заболеваний, а терапия выявленных у 28% больных функциональных расстройств органов пищеварения, вегето-сосудистой дистонии не оказывала влияния на результат репигментации.

Многие исследователи [5, 6] считают, что витилиго является серьезным косметическим дефектом, возникает у лиц с генетической предрасположенностью и у большинства лиц, перенесших эмоциональные расстройства. Лишь у 3–4% больных витилиго сочетается с аутоиммунным тиреодитом.

Наиболее распространенными и признанными теориями патогенеза витилиго являются генетическая (наследственная), теория самодеструкции меланоцитов, теория оксидативного стресса, иммунная и нейрогенная (психосоматическая) теории.

Современные генетические исследования демонстрируют связь возникновения витилиго с различными аспектами наследования. Среди спорадических случаев витилиго в европейской популяции средний возраст возникновения заболевания составляет 24,2 года, тогда как в семьях с множественными случаями заболевания средний возраст – 21,5 лет (статистически достоверные различия) [7]. Более раннее начало заболевания в «семейных» случаях и риск заболевания у отдаленных родственников являются типичной характеристикой полигенного заболевания. Около 20% больных витилиго имеют одного или более кровных родственников с подобным заболеванием. Формально-генетический сегрегационный анализ витилиго определяет существование множества локусов, нарушения в которых формируют предрасположенность к витилиго. Однако до сих пор не обнаружены ключевые гены, ответственные за манифестацию, прогрессирующее течение или предрасположенность к заболеванию.

Согласно теории самодеструкции меланоцитов, их гибель при витилиго происходит за счет токсического действия метаболитов веществ, принимающих участие в синтезе меланина.

Для концепции теории оксидативного стресса оказалось важным обнаружение снижения антиоксидантного потенциала, приводящего к активному повреждающему действию на меланоциты свободных радикалов и накоплению продуктов перекисного окисления липидов [7–9]. Однако позднее выяснилось, что свободные радикалы оказывают повреждающее действие на различные клетки, участвующие в воспалительных реакциях различного типа, и нарушения антиоксидантной защиты не являются основными механизмами депигментации при витилиго.

Теория нарушений иммунных механизмов регуляции на сегодняшний день является наиболее обоснованной. При длительном течении и распространенном патологическом процессе наблюдаются изменения в субпопуляционном составе

Т-лимфоцитов. Одновременно с этим, особенно в начальных стадиях заболевания, повышаются уровни активационных рецепторов лимфоцитов, отражающие степень активации иммунокомпетентных клеток [10, 11]. На сегодняшний день большинство исследователей полагают, что ведущая роль в развитии аутоиммунных заболеваний принадлежит клеточно-опосредованным реакциям, при которых наблюдается выраженный дисбаланс цитокинов. При витилиго наблюдается снижение активности регуляторных Т-лимфоцитов, что подтверждается уменьшением количества трофобластический фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ) и интерлейкина 10 (ИЛ10) в сыворотке крови больных [12, 13].

Лечение витилиго у детей – одна из сложнейших задач, так как причины заболевания до сих пор неизвестны, в большинстве случаев заболевание развивается на фоне полного физического благополучия. Зарубежные исследователи предлагают применять в основном топические стероиды и/или иммуномодуляторы при площади поражения до 20% и длительную фототерапию [13, 14]. В нашей стране широко используют противоглистные препараты, предполагая, что гельминты могут каким-то образом нарушать деятельность желез внутренней секреции и приводить к дефициту меди в организме. В комплексную терапию включают ферментные препараты, гепатопротекторы, витамины и микроэлементы (цинк, медь) [15]. В ряде рекомендаций содержатся сведения о применении седативных и антидепрессивных средств [16, 17]. Однако зачастую данные методы недостаточно обоснованы и малоэффективны.

Парадоксально, но, с одной стороны, больным витилиго рекомендуют использовать фотозащитные средства на депигментированные очаги с целью профилактики солнечных ожогов, с другой – разрабатываются и применяются все новые и новые виды фототерапии с фотосенсибилизаторами и без них.

Целью нашего исследования являлось изучение клинических особенностей витилиго у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет и клинической эффективности поэтапной терапии, включающей иммуномодулирующий компонент Тимоген и наружное применение 1% пимекролимуса, антидепрессанта растительного происхождения Негрустин (зверобой) с последующим УФ-облучением.

#### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением с 2005 по 2009 гг. находились 34 больных витилиго в возрасте от 2 до 17 лет (16 девочек и 18 мальчиков). Гендерного различия выявлено не было.

Длительность заболевания составила от 2 мес до 14 лет. Депигментированные пятна (1–2) у 2 (5,8%) детей возникли в первый месяц жизни. У 4

(11,8%) детей депигментированные очаги (от 2 до 5) размерами не более 3 см в диаметре появились в 3–4-летнем возрасте. У 20 (58,8%) детей впервые депигментированные пятна появились в возрасте от 4 до 10 лет и у 8 (23,5%) детей – в 11–14 лет.

При выяснении вероятных причин возникновения витилиго было отмечено, что развитие заболевания не связывали ни с какими-либо причинами родители 18 (52,9%) детей. Тяжело протекавшие инфекционные заболевания с высокой температурой называли в качестве вероятных причин витилиго родители 4 (11,8%) детей, причем обращают на себя внимание сроки появления депигментированных пятен – 5–7 дней после выздоровления. Родители 6 (17,6%) детей были убеждены, что глистная инвазия, подтвержденная лабораторными исследованиями, явилась пусковым фактором развития витилиго. Вакцинацию в качестве причины болезни назвали родители 2 (5,5%) детей. 3 больных (8,8%) в течение длительного времени (более 2 месяцев) находились под действием чрезмерного ультрафиолетового облучения (Кипр, Греция), после чего появились небольших размеров (не более 2 см) в диаметре депигментированные участки в области век, тыльной поверхности кистей и бедер. У одного (3,9%) ребенка наблюдались выраженные депрессивные расстройства эндогенного характера. При выяснении семейного анамнеза 19 (55,8%) больных имели ближайших родственников с проявлениями витилиго (отец, мать, бабушки, дедушки) различной степени выраженности и длительности течения заболевания.

Среди наблюдавшихся больных у 9 (26,4%) пациентов была сегментарная форма витилиго. У этих детей были обнаружены 2–4 депигментированных очага, расположенных в пределах одного кожного сегмента (голень, бедро, паховая складка, подмышечная область, область гениталий, грудь или спина). Пятна имели молочно-белую окраску, по периферии очагов выявлялся гиперпигментированный венчик шириной 0,5–0,7 см. При визуальном осмотре структурно кожа в очагах депигментации не была изменена, пушковые или терминальные волосы были обесцвечены. При свечении люминесцентной лампой Вуда очаги имели характерную для витилиго голубоватую окраску. Субъективные ощущения отсутствовали. Очаги поражения существовали от 3 мес до 7 лет, не было отмечено увеличения площади и появления свежих очагов.

Наиболее распространенной формой является разновидность генерализованного витилиго – вульгарная форма. У 12 (35,3%) пациентов при осмотре обнаруживались многочисленные, беспорядочно расположенные очаги депигментации различных размеров (от 1 до 10 см в диаметре), различной конфигурации на различных участках кожного покрова. Стабильный процесс наблю-

дался у 8 (23,5%) больных на протяжении 2 лет и более, у 4 (11,7%) больных отмечено прогрессирующее течение с появлением новых очагов депигментации или увеличением площади существующих очагов. У 3 (8,8%) пациентов помимо депигментированных пятен обнаружен невус Сеттона – участки депигментации вокруг врожденных меланоцитарных невусов.

Акрофациальная форма витилиго (несегментарное витилиго) характеризуется одновременным возникновением депигментированных пятен в периорбитальной, периоральной области и поражениями кожи кистей и/или стоп. Эту разновидность витилиго наблюдали у 13 (38,2%) больных. Очаги депигментации были различного размера и конфигурации молочно-белого цвета с гиперпигментированным ободком. У 4 детей депигментированные участки возникали в области суставов кистей и голеностопных суставов. Субъективные ощущения отсутствовали.

Было также установлено, что у одного ребенка 14 лет помимо депигментированных участков на коже имелся очаг на слизистой оболочке ротовой полости, у 2 детей 3 и 6 лет были обесцвечены участки бровей и ресниц.

Комплекс обследования больных витилиго включал клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, определение уровня гормонов щитовидной железы ( $T_3$ ,  $T_4$ ), тиреотропного гормона (ТТГ) и титра антител к тиреопероксидазе по показаниям, проведение кардиоинтервалографии (КИГ), консультацию невропатолога по показаниям, консультацию психиатра, иммунологические исследования (популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами, уровень провоспалительных и регуляторных цитокинов – ИЛ2, 6, 8 и 10, фактор некроза опухолей  $\alpha$  – ФНО $\alpha$ , интерферон  $\gamma$  – ИФН $\gamma$  и тиреопероксидаза ТФР $\beta$  в сыворотке крови иммуноферментным анализом).

### Результаты и их обсуждение

После проведения обследования у наблюдаемых детей были выявлены сопутствующие заболевания: болезни органов пищеварения (дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит) у 19 из 34 пациентов; вегетососудистая дистония у 13 (у 10 из них – по симпатикотоническому и у 3 – по смешанному типу). У одного больного выявлен атопический дерматит легкой степени тяжести, у 3 больных – акне, у одного пациента – поллиноз.

Витилиго является серьезной проблемой для подавляющего большинства родителей, чей ребенок страдает от этого заболевания. В младшем возрасте косметический дефект не оказывает отрицательного влияния на ребенка. В более старшем возрасте (10–11 лет) дети начинают прятать белые пятна, избегать деятельности, при которой могут

Таблица 1

**Распределение больных витилиго  
по возрасту и полу**

Возраст, годы	Мальчики	Девочки	Всего
0–2	1	1	2
3–5	2	2	4
6–8	4	3	7
9–11	4	4	8
12–14	4	3	7
15–17	3	3	6
<b>Итого</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>34</b>

быть обнаружены депигментированные участки кожи. В 13 лет и старше больные витилиго начинают ощущать психологический дискомфорт, давление со стороны окружающих в отношении косметических дефектов и их телесного образа. В этот период жизни им необходима поддержка для формирования уверенности в себе и адекватной самооценки. После консультации психиатра у 20 детей в возрасте от 11 до 17 лет выявлено преобладание личностной тревожности над реактивной (метод Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л.), а также признаки субдепрессии с тревожными аффектами (12,5±2,5 баллов по шкале Гамильтона).

Достоверных отличий от нормы в показателях клинического анализа крови, мочи, биохимических анализов крови выявлено не было. Также ни у одного больного не было обнаружено достоверных изменений по сравнению со здоровыми в уровне гормонов щитовидной железы и ТТГ.

При иммунологическом исследовании 25 больных витилиго в возрасте от 8 до 17 лет обнаружены достоверные отличия по сравнению с контрольными значениями в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов и дисбаланс провоспалительных цитокинов (табл. 2, рис. 2). Так, содержание в крови больных витилиго CD8+ было достоверно выше по сравнению со здоровыми, иммунорегуляторный индекс также имел достоверные отличия от контрольных значений. В сыворотке крови больных витилиго обнаружено повышенное содержание ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  на фоне низкого уровня регуляторных цитокинов ТФР $\beta$  и ИЛ10 по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, проведенное обследование не выявило каких-либо серьезных сопутствующих

аутоиммунных заболеваний. Нарушения в системе пищеварения у большинства больных носили функциональный характер и вряд ли влияли на течение витилиго. По данным литературы [6, 7], аффективные и вегетативные нарушения выявляются практически у всех больных витилиго и требуют адекватной коррекции.

Поэтапное лечение больных проводили с учетом возрастных и клинических особенностей витилиго, в том числе давности, распространенности и активности патологического процесса. При сегментарной форме витилиго у детей в возрасте от 2 до 5 лет мы применяли 1% крем Пимекролимус 2 раза в день в течение 4 месяцев. Пимекролимус является активным нестероидным ингибитором провоспалительных цитокинов и все шире приме-

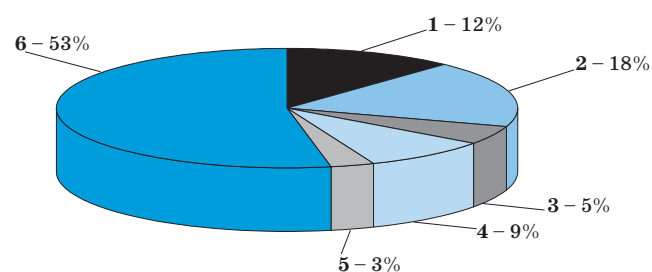


Рис. 1. Вероятные причины развития витилиго.

1 – инфекции, 2 – глистная инвазия, 3 – прививки, 4 – инсоляция, 5 – психоэмоциональные расстройства, 6 – неизвестные причины.

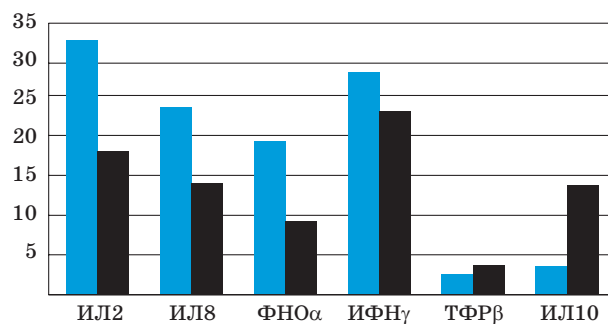


Рис. 2. Содержание цитокинов в сыворотке больных витилиго.

1-й столбик – больные витилиго, 2-й столбик – контроль.

Таблица 2

**Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных витилиго**

Субпопуляции Т-лимфоцитов	Больные витилиго (n=25)	Контроль (n=30)
CD3+, %	60,1±2,1	61,3±4,2
CD4+, %	35,8±1,8*	41,3±2,6
CD8+, %	29,4±0,9*	27,3±1,6
CD4+/CD8+	1,6±0,1	1,8±0,12

\* p&lt;0,05.

няется при некоторых хронических дерматозах. У детей в возрасте от 5 до 10 лет с вульгарной формой витилиго с давностью заболевания более года поэтапное лечение заключалось в применении Тимогена (в форме назального спрея) по 1 мл в сутки в течение 10 дней, Негрустина по 1 таблетке в сутки в течение 2 месяцев, наружном применении 1% крема Пимекролимус 1 раз в день в течение 4–6 месяцев. Тимоген – отечественный иммуномодулятор – оказывает модулирующее действие на регуляторные Т-лимфоциты. Негрустин – препарат, содержащий экстракт зверобоя, используют в качестве мягкого антидепрессивного средства, в то же время он обладает фотосенсибилизирующим действием. Больным витилиго старше 10 лет последовательно применяли Тимоген по 1 мл внутримышечно № 10, затем Негрустин по 1 таблетке в день утром в течение 2 месяцев, Новопассит по 1 таблетке в вечернее время в течение 2 месяцев и наружно 1% крем Пимекролимус в течение 4 месяцев. Этой группе пациентов через месяц после начала лечения рекомендовали принимать солнечные ванны по 10–15 мин в утренние часы в летнее время. В процессе лечения никаких побочных действий или осложнений не наблюдали. Все дети хорошо переносили длительную терапию.

В процессе лечения проводили осмотр больных, корректировали частоту применения наружного средства. Через 1 месяц после начала терапии у 7 из 9 больных сегментарной формой витилиго наблюдалось сглаживание границ между нормально окрашенной кожей и депигментированным участком, у 2 больных появились единичные участки перифолликулярной репигментации размерами 2–3 мм. Через 3 месяца наружной терапии у 5 больных отмечали восстановление нормальной окраски кожи в патологических очагах на 75%, то есть площадь депигментации сократилась до 25% от первоначальной. У 2 пациентов полностью восстановилась нормальная пигментация. У 2 детей в очаге депигментации увеличилось количество перифолликулярных репигментированных участков и площадь патологического очага сократилась до 35–50%. Через 4 месяца терапии 1% кремом Пимекролимус у 7 больных мы наблюдали полную репигментацию, у 2 больных – уменьшение площади депигментации до 15–25% от первоначальной.

Первые положительные изменения наблюдали через месяц после начала лечения вульгарной формы витилиго у 9 пациентов, у которых исчез гиперпигментированный венчик вокруг очага депигментации и появились участки перифолликулярной репигментации. У 3 пациентов после 1 месяца лечения не наблюдали каких-либо изменений в течении патологического процесса. Через 3 месяца терапии положительная динамика наблюдалась у 11 из 12 пациентов. Площадь депигментации сократилась на 65–70% и составляла 25–40% от первоначальной. У 10 пациентов наблюдалась смешанная репигментация: одновременное появление множественных перифолликулярных участков и восстановление нормально окрашенной кожи по периферии очагов поражения. Через 4 месяца лечения 100% репигментации, то есть полное восстановление нормальной окраски кожи, наблюдали у 4 пациентов, у 8 пациентов площадь депигментированных очагов уменьшилась на 75%.

При акрофациальной форме витилиго поэтапное лечение приводило к быстрой репигментации в периорбитальной области и очагов на тыльной поверхности кистей. Уже через месяц отмечено полное восстановление нормальной окраски кожи лица у 12 больных. У одного больного сохранялась депигментация в периоральной области. Через 3 месяца проводимой терапии у всех больных этой группы наблюдали положительный эффект, который выражался в уменьшении площади депигментации на 80–85%. У 4 больных сохранялись депигментированные очаги в области тыльной поверхности стоп, но площадь их уменьшилась на 40%.

### Заключение

Результаты наших клинических наблюдений показывают, что витилиго у детей является заболеванием с генетической предрасположенностью и непредсказуемым течением. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что различные формы витилиго отвечают на терапию. Витилиго можно лечить, используя безопасные методы. В процессе лечения необходимо оказывать психологическую поддержку не только больному, но и его родителям, которые очень надеются на выздоровление ребенка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Kekourou T.* Vitiligo in children. *World J. Pediatr.* 2009; 5 (4): 265–268.
2. *Барабой В.А.* Структура, биосинтез меланоцитов, их биологическая роль, перспективы применения. *Усп. совр. биол.* 2000; 117: 86–92.
3. *Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б.* Роль сопутствующей патологии и факторов риска в развитии и течении витилиго. *Клин. дерматология и венерология.* 2006; 1: 63–65.
4. *Schallreuter K, Krueger C, Wherfel B et al.* Childhood Vitiligo: What can we do? *JEADV.* 2007; 31 (2): 38–41.
5. *Belkheir NH, Duweb GH, El-Berghath A.* Vitiligo: Epidemiology and manifestations. *JEADV.* 2008; 37: 281–288.
6. *Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al.* Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives. *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 208–214.
7. *Liu JB, Li V, Chen H et al.* Association of vitiligo with HLA A2: meta-analysis. *JEADV.* 2007; 21 (2): 205–213.
8. *Picardo M.* Non-immunological mechanisms in the pathogenesis of vitiligo: An overview. *JEADV.* 2009; 42: 23–31.
9. *Кузьмина Т.С., Ткаченко С.Б., Поткаев Н.Н.* Витилиго: патогенетическое обоснование использования лазера. *Эксп. и клин. дермато-косметология.* 2005; 4: 14–16.
10. *Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., Вилов А.М. и др.* Иммунофенотипическая характеристика клеточных инфильтратов в коже больных витилиго. *Вест. дерматол. и венерологии.* 2008; 3: 37–43.

11. *Antiga E, Caproni M, Del Bianco E.* Analysis of TGF $\beta$  and IL10 serum levels in patients lupus erythematoses and vitiligo. *JEADV.* 2009; (suppl.) SS07: 227.

12. *Njoo MD, Bos JD, Westerhof W.* Treatment of generalized vitiligo of children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42: 245–253.

13. *Луц Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др.* Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. *Иммунология.* 2000; 5: 34–38.

14. *Хасанов Д.С., Тэн В.Н., Ваусов А.Ш., Рахматов А.Б.* Дифференцированные методы лечения больных витилиго. *Вест. дерматол. и венерологии.* 2002; 3: 32–34.

15. *Романенко Г.Ф., Шахнес И.Е., Барченя В.П., Сточник А.А.* Комплексное лечение витилиго (меладенином, витаминами, микроэлементами, гомеопатическими средствами) у детей и взрослых. *Рос. журнал кожных и венерических болезней.* 1998; 4: 42–44.

16. *Manolache L, Benea V.* Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21 (7): 921–928.

17. *Kossakowska MM, Ciescinska C, Jaszewska J, Placek WJ.* Control of negative emotions and its implication for illness perception among psoriasis and vitiligo patients. *JEADV.* 2010; 24 (4): 429–433.