

К вопросу о классификации витилиго

Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Представлены современные данные о классификации витилиго, где выделяют несегментарное витилиго (NSV) – область поражения выходит за пределы одного сегмента и имеет симметричное двустороннее расположение и сегментарное (SV) – область поражения находится, как правило, в границах одного сегмента и имеет одностороннее расположение, а также смешанный тип витилиго, при сочетании сегментарного и несегментарного типов и неклассифицированный тип. Основываясь на данной классификации, описываются характерные отличительные особенности данных типов витилиго с патофизиологической и клинической точки зрения, с целью разработки разных подходов к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: витилиго; классификация витилиго; сегментарное и несегментарное витилиго.

ON CLASSIFICATION OF VITILIGO

Sharafutdinova L.A., Lomonosov K.M.

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Modern data on classification of vitiligo are presented. The following types are distinguished: nonsegmental vitiligo (NSV) with the focus beyond one segment, with symmetrical bilateral location; segmental vitiligo (SV) with the focus within one segment with unilateral location; mixed vitiligo with a combination of the segmental and nonsegmental types; and an unclassified type. Based on this classification, the authors describe the characteristic intrinsic features of these vitiligo types from pathophysiological and clinical viewpoints, in order to promote the development of different approaches to therapy of this disease.

Key words: vitiligo; vitiligo classification; segmental and nonsegmental vitiligo.

Витилиго (от лат. vitium – порок + суффикс – igo – "порочная болезнь") – хроническое многофакторное заболевание кожи неясной этиологии из группы дисхромий, характеризующееся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту, слиянию вследствие деструкции меланоцитов.

Первые упоминания о витилиго можно найти во многих древних трактатах о медицине, таких как древнеиндийская рукопись "Атхарва-Веда" – 1400 лет до н.э., древнеегипетский папирус Эберса – XVI век до н.э. и др. Термин "витилиго" впервые использовал древнеримский ученый и врач Авл Корнелий Цельс (конец I века до н.э. и первая половина I века н.э.) в своем классическом труде "О медицине" ("De Medicina"), где изложены теория и практика врачебного искусства догеленовского Рима. В древней Руси витилиго называли песью.

В отдельную нозологическую единицу, в качестве самостоятельного заболевания витилиго было выделено в 1842 г., когда D.Danielssen и W.Boeck научно доказали отличие проказы (лепры) от витилиго [1].

В последнее время интерес к витилиго вырос во всем мире, как среди врачей, так и среди пациентов, что объясняется прежде всего увеличением заболеваемости витилиго среди всех этнических групп и во всех регионах мира, а также возрастающими

эстетическими требованиями общества к внешнему виду его членов. Немаловажным фактором является бурное развитие современных медицинских наук (генетика, иммунология), открывающих новые возможности в разгадке патогенеза многих ранее не изученных заболеваний, в частности витилиго. Благодаря быстрому развитию фармакологии и появлению на фармацевтическом рынке большого количества новых препаратов и новых физиотерапевтических методик (светолечение, лазеротерапия) стал возможным поиск эффективной терапии витилиго. Все эти факты делают актуальным вопрос о классификации этого заболевания. Существующие до настоящего времени классификации витилиго основаны исключительно на визуальной оценке клинической картины заболевания и не учитывают патогенетические или этиологические факторы его развития.

Согласно наиболее часто применяемой до недавнего времени в России клинической классификации J.Ortonne (1983) [2] витилиго подразделяют на локализованное, генерализованное и универсальное. К локализованным формам заболевания относят фокальную (одно или несколько пятен, расположенных в одной области кожного покрова, не составляющих сегмента) и сегментарную формы (очаги депигментации расположены по ходу нерва или в пределах определенного сегмента (дерматома), а

Сведения об авторах:

Ломоносов Константин Михайлович – доктор мед. наук, профессор (lamclinic@yandex.ru); Шарафутдинова Люция Анваровна – аспирант.

также витилиго слизистых оболочек. *Генерализованное* витилиго включает *acrofaciальную* (с поражением дистальных отделов конечностей и лица), *вульгарную* (с появлением чаще симметричных множественных депигментированных пятен на различных участках кожного покрова) и *смешанную* формы. Универсальным витилиго считается при потере пигмента на площади, превышающей 80% общей площади кожного покрова.

В англоязычной литературе чаще выделяют несегментарное витилиго (non-segmental vitiligo, NSV) – область поражения выходит за пределы одного сегмента и имеет симметричное двустороннее расположение и сегментарное (segmental vitiligo, SV) – область поражения находится, как правило, в границах одного сегмента и имеет одностороннее расположение. В свою очередь несегментарное витилиго подразделяют на несколько подтипов: фокальный, генерализованный (Vitiligo vulgaris), акрофациальный, универсальный подтипы и витилиго слизистых оболочек. Выделяют также смешанный (при сочетании сегментарного и несегментарного типов) и неклассифицированный типы витилиго [3].

Разделение на указанные типы связано с особенностями анатомии человека. Идущие от кожи чувствительные нервные волокна (афференты) входят в спинной мозг через специальные образования, называемые задними корешками. Волокна, проходящие через пару симметричных (левый и правый) задних корешков, иннервируют ограниченный (но располагающийся на обеих сторонах тела) участок кожи, называемый дерматомом. В спинном мозге происходит упорядочение пространственного распределения нервных волокон – периферическая нервная ветвь содержит волокна от нескольких соседних задних корешков, а каждый корешок содержит волокна от разных нервов. В результате такого перераспределения участок, иннервируемый одним задним корешком, имеет менее четкие границы, чем участок, иннервируемый одним периферическим нервом. Участок кожи, ассоциированный с какой-либо одной (из симметричной пары) нервной ветвью, называется сегментом, т.е. сегмент – правая или левая сторона дерматома, перекрывающаяся с фрагментами соседних дерматомов. Таким образом, тело человека может быть разделено на симметричные участки, соответствующие каждому из позвоночных нервов. Всего выделяют 30 пар: 8 шейных (одна головная и по одной для каждого из 7 шейных позвонков), 12 грудных, 5 поясничных и 5 крестцовых.

По мнению ряда авторов [3, 4], сегментарный и несегментарный типы витилиго являются совершенно разными заболеваниями, имеющими различный патогенез и генетическую основу.

Несегментарный тип витилиго встречается у 72–95% больных [5]. Начало заболевания возможно в любом возрасте. Возникновение новых пятен и увеличение их площади могут происходить с различной скоростью и на протяжении всей жизни, часто они склонны к росту и слиянию. Для NSV характерно симметричное распределение пятен по телу пациента. Фокальный подтип несегментарного витилиго харак-

теризуется единичными пятнами и стабильным клиническим течением, но возможен его переход в генерализованные формы. При акрофациальном подтипе поражаются только пальцы, а также области вокруг рта и глаз. При генерализованном подтипе области поражения затрагивают лицо, шею, туловище, локти, колени, пальцы рук и ног, ладони, ступни. Случаи преваляирования (более 80% поверхности тела) пораженных участков над областями с нормальной пигментацией считают универсальным подтипом [5–7]. Инициация несегментарного витилиго часто (15–70%) связана с феноменом Кебнера, т.е. очаги депигментации возникают в местах травм и различных химических воздействий, таких как царапины, ожоги, ушибы, давление от одежды и др. В частности, предполагается, что травматическое воздействие может приводить к секреции нейропептидов, инициирующих гибель меланоцитов. Постоянное механическое воздействие на меланоциты может приводить к изменению их адгезивных свойств с последующим апоптозом. В ряде исследований феномен Кебнера отмечен только для несегментарного витилиго в отличие от сегментарного, что может отражать различные молекулярные механизмы патогенеза этих форм витилиго [8].

При NSV-типе наблюдаются некоторые нарушения функции иммунной системы: в плазме крови как взрослых пациентов, так и детей обнаруживают различные органоспецифичные антитела [9], иногда встречается аутоиммунный тиреоидит [10]. Однако в большинстве случаев дети, страдающие витилиго, совершенно здоровы [11]. В противоположность этому витилиго у взрослых иногда сопровождается такими нарушениями, как алопеция (облысение), сахарный диабет, пернициозная анемия, болезнь Аддисона–Бирмера), гипокортицизм (болезнь Аддисона) [10]. Сегментарный тип витилиго встречается в 5–28% случаев, для него характерно одностороннее распространение пятен на теле пациента и начало заболевания в раннем возрасте; данный тип может достигать 30% случаев в детской популяции больных витилиго [12, 13]. В исследовании S. Hann и H. Lee [14] средний возраст появления сегментарного витилиго составлял 15,6 года, до 10 лет – 41% случаев, до 30 лет – 87%. Эти наблюдения согласуются с данными доклада M. Koga и T. Tango [15], что сегментарное витилиго появляется у молодых людей в возрасте до 30 лет.

SV-тип характеризуется быстрым начальным этапом и последующей стабилизацией процесса в течение 1–2 лет от начала заболевания без тенденции к дальнейшему прогрессированию [14, 15]. В случае отсутствия терапии пятна не изменяются на протяжении всей жизни. У 51% больных сегментарном витилиго поражается лицо, у 25% – туловище, у 24% – конечности [5, 6]. В отличие от несегментарного при сегментарном витилиго отмечается раннее вовлечение меланоцитов волосяных фолликулов, почти у 50% больных сегментарным витилиго отмечено поседение волос в пораженных участках [16]. В исследовании S. Hann и H. Lee [14] поседение было выявлено у 49% из 208 больных SV.

Причем в процесс могут быть вовлечены брови и ресницы, а также волосы в других частях тела, вклю-

чая волосы кожи головы, лобка и подмышек. Предполагается, что SV влияет как на эпидермальные, так и на фолликулярные меланоциты на ранней фазе заболевания по сравнению с NSV. Таким образом, присутствию лейкотрихии следует уделять особое внимание при SV.

Клинические особенности несегментарного витилиго описаны достаточно полно, но мало проведено исследований по сегментарному витилиго. При SV-типе практически не обнаруживается взаимосвязь ни с аутоиммунным тиреоидитом, ни с какими-либо другими аутоиммунными заболеваниями, тогда как для несегментарного витилиго такая связь характерна [10–12, 14]. Однако, как и при несегментарном витилиго, наблюдается определенная семейная история этого типа витилиго в 12% случаев, что указывает на существование генетической обусловленности заболевания, по крайней мере в части случаев [4, 5]. Совпадение очага витилиго при сегментарном типе с отдельным дерматомом позволяет предположить неврологический генез этого типа заболевания, хотя локализация пятен может не всегда совпадать с зонами иннервации. В настоящее время представлены многочисленные данные о подтверждении нейрогенной теории, способные объяснить механизм непосредственного патологического действия нейромедиаторов на меланоциты, но они отражают лишь структурные изменения в коже и не раскрывают физиологических нейрогенных механизмов патогенеза витилиго. T. Saixia и соавт. [17] выявили повышение концентрации растворимого рецептора к интерлейкину-2 (sIL-2R) в сыворотке крови и тканевой жидкости, полученной из депигментированных участков кожи больных витилиго по сравнению со здоровыми донорами. У больных SV такого повышения sIL-2R не было. Следует отметить, что отсутствие изменения титра sIL-2R именно у больных SV может также подтверждать концепцию неврогенных нарушений при данной патологии.

Иногда депигментированный участок может ограничиваться линиями Блашко, предположительно отражающими пути миграции клеток в эмбриональном развитии [5, 18]. Хотя этиология сегментарного витилиго основывается главным образом на нейрогенной теории разрушения меланоцитов, данные научных исследований позволяют предположить непосредственное участие клеточного звена иммунитета в патогенезе сегментарного витилиго [19, 20]. Избыточный уровень катехоламинов в сыворотке после эмоциональной стрессовой ситуации, особенно в активной стадии заболевания, может окисляться до о-хинонов в присутствии повышенного содержания H_2O_2 и, следовательно, гаптенироваться в тирозиназу – таким образом начинается антимеланоцитарный ответ. Это является отражением действия цитотоксических Т-клеток, которые мигрируют из регионарного лимфатического узла и переносятся по эфферентному микрососудистому дереву посредством рецепторов хоминга. Активация таких цитотоксических клеток является первым шагом в уничтожении меланоцитов кожи, которое также зависит от сдвига в балансе между иммунной защитой и толерантностью, возникающего, например из-за уменьшения количества функционирующих регуляторных Т-клеток [21].

Основываясь на данной классификации, описывают и разные подходы к лечению данных типов витилиго. Необходимо отметить, что многие методы лечения витилиго применяются при всех типах заболевания, например, фототерапия, антиоксиданты, гепатопротекторы, местная терапия и др. Однако считается нецелесообразным назначение системной кортикостероидной терапии при сегментарном витилиго [22]. При данном типе витилиго достаточно хороший эффект дают топические кортикостероиды, иммуномодуляторы, фототерапия [23–25]. N.Silverberg и соавт. [26], оценивая эффективность мази такролимуса в лечении SV-витилиго у детей, показали, что у 86% отмечена репигментация, особенно на лице (94%). Хотя, по данным T. Tallab и соавт. [27], изучавших эффективность терапии витилиго с использованием ПУВА-терапии с применением псоралена, у пациентов с сегментарным витилиго ее эффективность была незначительна. На основании этого авторы пришли к выводу, что сегментарное витилиго часто устойчиво к ПУВА-терапии в отличие от несегментарного типа. При сегментарном витилиго более оправдано лечение с применением эксимерного лазера [28]. H. Yu и соавт. [29] оценивали эффективность гелий-неонового лазера с местным применением 0,1% мази такролимуса на лице и шее у 30 больных SV. В результате репигментация (более 50%) наблюдалась у 60% пациентов. Было показано, что облучение гелий-неоновым лазером оказывает нормализующее действие на активность вегетативной нервной системы с оптимизацией вегетативного обеспечения функционирования органов и тканей, а действие такролимуса индуцирует высвобождение нейропептидов, в результате данное совместное действие приводит к нейрональной дифференцировке клеток. Эти данные свидетельствуют, что нейрональные модуляционные эффекты играют важную роль в лечении SV. Вопрос о том, каким образом нейрональные модуляционные эффекты участвуют в процессе лечения репигментации, является предметом дальнейших исследований, которые помогут разработать эффективные методы лечения SV.

В случае неудовлетворительных результатов терапевтического лечения при сегментарном витилиго более оправдано хирургическое лечение [30, 31]. За рубежом активно используют такие хирургические методы, как пересадка эпидермиса культивируемого и некультивируемого; аутологичные минитрансплантаты [32], трансплантация культивируемых и некультивируемых меланоцитов [33], трансплантация волосных луковиц [34].

Все эти виды трансплантации выполняют различными способами: или с помощью дермабразии, или тонких расщепленных лоскутов с эффектом "всасывания" (SBEG), или различных аппаратов, например аппарата ReCell (автоматический аппарат для сбора клеток, который позволяет приготовить некультивируемую эпидермальную суспензию у постели больного), CO_2 -лазера и др. [35, 36]. Но в отношении эффективности этих методов не получено объективного подтверждения, и они носят скорее экспериментальный характер. Данные методики можно применять и

при фокальном подтипе несегментарного витилиго, но только при его стабильном течении.

Важно отметить, что при сопутствующей депигментации волос нехирургические методы лечения малоэффективны, что указывает на меланоцитарные стволовые клетки, находящиеся в волосяных фолликулах как на основной источник меланоцитов для репигментации пораженных участков при используемых методах лечения. Это же предположение подтверждается и часто наблюдаемым перифолликулярным характером первоначальной репигментации при лечении витилиго.

Таким образом, выделение двух типов витилиго, на наш взгляд, более оправдано с этиологической и патогенетической точек зрения, но требует дальнейшего научного обоснования, в том числе с использованием современных иммунологических методов, которые могут помочь выработке конкретных дифференцированных подходов к лечению этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Lillingston C. D.C. Danielssen, zoologist and leprologist (1815–94). *Br. Med. J.* 1954; 2(4885): 463–8.
- Ortonne J.P., Mosher D.B., Fitzpatrick T.B. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York: Plenum; 1983.
- Ezzedine K., Lim H., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25(3): 1–13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
- Mazereeuw-Hautier J., Bezio S., Mahe E., Bodemer C., Eschard C., Viseux V., et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: A prospective observational study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62(6): 945–9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.081.
- Binod K., Sushruta K., Ramam M. A descriptive study to characterize segmental vitiligo. *Indian J. Dermatol., Venereol. Leprol.* 2012; 78(6): 715–21.
- Bang J.S., Lee J.W., Kim T.H., Sung Y.O., Hann S.K. Comparative clinical study of segmental and nonsegmental vitiligo. *Kor. J. Dermatol.* 2000; 38(4): 1037–44.
- Anbar T.S., Abdel-Rahman A.T., Ghannam S., Hoasm El-Din W., El-Khayyat M.A. Are segmental and non-segmental vitiligo different disease entities? Clinical profile of 1100 vitiligo patients. *Egyptian Dermatol. Online J.* 2006; 2(2): 1–3. <http://www.edoj.org/eg/vol002/00202/03/01.htm>
- Taieb A., Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(2): 160–9. doi: 10.1056/NEJMcp0804388.
- Gopal K.V., Rama Rao G.R., Kumar Y.H., Appa Rao M.V., Vasudev P. Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2007; 73(3): 162–5.
- Kemp E.H., Waterman E.A., Weetman A.P. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity.* 2001; 34(1): 65–77.
- Hegedüs L., Heidenheim M., Gervil M., Hjalgrim H., Høier-Madson M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm. Venereol.* 1994; 74(2): 120–3.
- Bellet J.S., Prose N.S. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras. Dermatol.* 2005; 80(6): 633–7.
- Song M.S., Hann S.K., Ahn P.S., Park Y.K. Clinical study of vitiligo: comparative study of type A and type B vitiligo. *Ann. Dermatol.* 1994; 83(6): 22–30.
- Hann S.K., Lee H.J. Segmental vitiligo clinical findings in 208 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35(5): 671–4.
- Koga M., Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 1988; 118(2): 223–8.
- Lee D.Y., Kim C.R., Park J.H., Lee J.H. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50(8): 925–7.
- Caixia T., Hongwen F., Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J. Dermatol. Sci.* 1999; 21(1): 59–62.
- Bolognia J.L., Orlow S.J., Glick S.A. Lines of Blaschko. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31(2): 157–90.
- Attili V.R., Attili S.K. Segmental and generalized vitiligo: Both forms demonstrate inflammatory histopathological features and clinical mosaicism. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58(6): 433–8.
- Poojary S.A. Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2011; 39(6): 356–61. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.007.
- Van Geel N., Mollet I., Brochez L., Dutré M., De Schepper S., Verhaeghe E., et al. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 240–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10650.x.
- Khalid M., Mujtaba G. Response of segmental vitiligo to 0.05% clobetasol propionate cream. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37(9): 705–8.
- Shim W.H., Suh S.W., Jwa S.W., Song M., Kim H.S., Ko H.C., et al. A pilot study of 1% pimecrolimus cream for the treatment of childhood segmental vitiligo. *Ann. Dermatol.* 2013; 25(2): 168–72. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.168.
- Anbar T.S., Westerhof W., Abdel-Rahman A.T., El-Khayyat M.A. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2006; 22(3): 157–63.
- Kim C.R., Lee D.Y. Combination of narrow band UVB and topical tacrolimus is effective for segmental vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52(10): 1279–81. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05132.x.
- Silverberg N., Lin P., Travis L., Farley-Li J., Mancini A.J., Wagner A.M., et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51(5): 760–6.
- Tallab T., Joharji H., Bahamdan K., Karkashan E., Mourad M., Ibrahim K., et al. Response of vitiligo to PUVA therapy in Saudi patients. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44(7): 556–8.
- Do J.E., Shin J.Y., Kim D.Y., Hann S.K., Oh S.H. The effect of 308nm excimer laser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011; 27(3): 147–51.
- Yu H.S., Wu C.S., Yu C.L., Kao Y.H., Chiou M.H. Helium–neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120(1): 56–64; doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12011.x
- Lee D.Y., Park J.H., Lee J.H., Yang J.M., Lee E.S. Surgical treatment is indicated in long-duration segmental vitiligo. *Dermatol. Surg.* 2010; 36(4): 568–9.
- Lotti T., Gori A., Zanieri F., Colucci R., Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol. Ther.* 2008; 21(2): 110–7.
- Kim H.U., Yun S.K. Suction device for epidermal grafting in vitiligo: employing a syringe and a manometer to provide an adequate negative pressure. *Dermatol. Surg.* 2000; 26(7): 702–4.
- Eves P.C., Beck A.J., Shard A.G., Mac N.S. A chemically defined surface for the co-culture of melanocytes and keratinocytes. *Biomaterials.* 2005; 26(34): 7068–81.
- Löntz W., Olsson M.J., Moellmann G., Lerner A.B. Pigment cell transplantation for treatment of vitiligo: a progress report. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30(4): 591–7.
- Issa C., Rehder J., Taube M. Melanocyte transplantation for the treatment of vitiligo: effects of different surgical techniques. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13(1): 34–9.
- Hasegawa T., Suga Y., Ikejima A., Muramatsu S., Mizuno Y., Tsuchihashi H., et al. Suction blister grafting with CO₂ laser resurfacing of the graft recipient site for vitiligo. *J. Dermatol.* 2007; 34(7): 490–2.

Поступила 11.12.13

Received 11.12.13