

Современные аспекты топической терапии витилиго

Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М.

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

Рассмотрены современные разнообразные методы использования топических лекарственных средств в лечении витилиго в зависимости от размеров и локализации депигментированных очагов, степени активности патологического процесса, клинической разновидности, наличия сопутствующей патологии и возрастных особенностей. К наиболее современным и рациональным методам относится применение топических кортикостероидов, топических иммуномодуляторов, топических антиоксидантов, кальцитриола, липосомного препарата, препаратов простагландина E₂, каждый из которых воздействует на несколько патологически измененных звеньев при витилиго. Описаны внутриочаговые инъекции препаратов, не только обеспечивающие максимальную терапевтическую эффективность, но и способствующие быстрому наступлению и продолжительного эффекта с меньшей вероятностью развития системных побочных эффектов.

Ключевые слова: витилиго; топические кортикостероиды; иммуномодуляторы; антиоксиданты; аналоги простагландина; дифенилциклопроперон; кальцитриол; внутриочаговые инъекции.

MODERN ASPECTS OF TOPICAL THERAPY IN VITILIGO

Sharafutdinova L.A., Lomonosov K.M.

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

Modern topical drug therapies in vitiligo are discussed, with due consideration for the size and location of depigmented foci, activity of the process, clinical variety, presence of concomitant diseases, and age. The most rational modern drugs are topical corticosteroids, topical immunomodulators, topical antioxidants, calcipotriol, liposomal preparation, and prostaglandin E₂, each of them focused on several pathologically modified components in vitiligo. Intralesional drug injections are maximally effective and promote the onset of a rapid lasting effect with lesser probability of systemic side effects.

Key words: vitiligo; topical corticosteroids; immunomodulators; antioxidants; prostaglandin analogs; diphenylcycloproperone; calcitriol; intrafocal injections.

Витилиго – нарушение меланиновой пигментации, встречающееся у 0,5–2% популяции, характеризуется внезапным появлением на любом участке кожного покрова депигментированных пятен, имеющих тенденцию к периферическому росту, развивающееся вследствие исчезновения или нарушения функциональной деятельности меланоцитов [1].

Согласно современным отечественным и зарубежным данным, витилиго является результатом комплексного воздействия эндогенных и экзогенных факторов, среди которых наиболее выражены нейроэндокринные, иммунные, окислительно-восстановительные и микроциркуляторные нарушения [2]. Кроме того, результаты клинико-генетических исследований позволяют отнести витилиго к заболеваниям наследственной природы [3]. Важное патогенетическое значение при витилиго имеет также

нервный стресс, являющийся одним из основных триггерных факторов, чрезмерное УФ-облучение, травмы, авитаминоз, заболевания пищеварительного тракта, ферментопатии, гормональный дисбаланс, дефицит микроэлементов, контакт с химическими средствами.

В настоящее время в зарубежной литературе выделяют два основных подтипа витилиго: сегментарное витилиго (SV), включающее область поражения, соответствующую зоне иннервации одного или нескольких спинно-мозговых сегментов, без тенденции к прогрессированию, и несегментарное витилиго (NSV), имеющее симметричное двустороннее расположение пятен, выходящих за пределы одного сегмента, склонных к росту и слиянию, постепенно распространяясь по всему телу [1]. В основу классификации положен изначально принцип выделения индивидуального клинического течения, однако по последним данным было высказано предположение, что эти два типа заболевания имеют различный патогенез и соответственно лечение, что в последующем может дерматологам составлять определенную схему лечения индивидуальному больному.

Мультифакторная концепция патогенеза и выявленные нарушения при исследовании различных систем организма обосновывают необходимость при-

Сведения об авторах:

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

Corresponding author:

Lomonosov Konstantin, MD, PhD, DSc, prof. (lamclinic@yandex.ru).

менения в терапии данного заболевания широкого спектра традиционных лечебных мероприятий, так как течение и исход витилиго во многом зависят от правильного выбора фармакотерапии и методов лечения конкретного больного.

Актуальные подходы к терапии больных витилиго определены в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и включают следующие основные направления: системная терапия (кортикостероиды, иммунотерапия, антиоксиданты); фототерапия; наружная терапия (ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды, антиоксиданты, пчелиный яд). Но, несмотря на это, в данном направлении проводятся активные научные исследования по разработке новых более рациональных и эффективных средств с высоким профилем безопасности, обладающих повышенной экономической эффективностью производимых затрат, учитывая, что данный дерматоз обусловлен длительным медикаментозным лечением, а также исследования по разработке усовершенствованных и удобных методик использования лекарственных средств. Основной целью лечения витилиго является остановка прогрессирования болезни, достижение стабилизации процесса, а затем и регресса клинических проявлений.

В результате многочисленных исследований, получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что наиболее важным и значимым из указанных выше направлений терапевтического комплекса ведения больных витилиго является наружная терапия [4], что может быть связано не только с высокой эффективностью за счет непосредственного применения препарата на очаги витилиго, но и низкой абсорбцией лекарственных препаратов при местном применении, т.е. меньшей вероятностью развития системных побочных эффектов. Таким образом, доставка через кожу имеет большие достоинства по сравнению с пероральным применением, так как удается избежать как вариабельности абсорбции через пищеварительный тракт, так и печеночного метаболизма «первого прохождения». Но при этом следует учитывать, что выбор пути введения лекарственных препаратов индивидуален и зависит от размеров и локализации депигментированных очагов, степени активности патологического процесса, клинической разновидности, наличия сопутствующей патологии, возрастных особенностей и предпочтения того или иного метода самим больным. Кроме того, неоднократный клинический опыт показывает, что использование местного лечения при сегментарном витилиго наиболее рационально и является основным методом терапии [5].

Топические кортикостероиды по-прежнему относятся к числу незаменимых для купирования воспалительных проявлений витилиго. Характерной особенностью глюкокортикоидов является иммунодепрессивная активность, которая проявляется подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, а также угнетением высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона γ – IFN γ) из лейкоцитов и макрофагов. Кроме того, глюкокортикоиды снижают образование и увеличивают распад компонентов системы ком-

племента, блокируют Fc-рецепторы иммуноглобулинов, а также оказывают супрессивное действие на механизмы нарушения синтеза меланина в активную стадию заболевания.

Много работ опубликовано о репигментирующей эффективности местного использования кортикостероидов, эффективность топических кортикостероидов зависит от типа заболевания. Так, по данным М. Koga [6], при использовании в лечении больных витилиго 0,12% бетаметазона 17-валерата, 0,01% флуоцинолона ацетонида и 0,1% триамцинолона ацетонида наихудшие результаты отмечены при сегментарном витилиго в отличие от несегментарного, при котором отмечалась частичная или полная репигментация у большинства пациентов. Другие авторы [7] указывают на эффективность местного использования стероидов и при сегментарном витилиго, особенно на лице.

В настоящее время в практике применяют высокопотенциальные современные топические кортикостероиды с высоким профилем безопасности, которые можно применять и при локализации очагов на коже лица и век. Так, J. Kumari [8] сообщил о высокой эффективности периодического местного использования клобетазола пропионата при различных клинических типах витилиго, способствующего 90–100% репигментации более чем у 85% больных витилиго на лице и более 40% на других частях тела. М. Khalid и G. Mujtaba [7] рассматривали терапию SV у пациентов, используя крем 0,05% клобетазола пропионата 2 раза в день с 2-недельным перерывом после каждого 6-недельного курса лечения. Наилучшие результаты были получены на лице, а также у 50% пациентов с длительностью процесса не более 1 года; отмечено также, что длительность заболевания является немаловажным фактором при выборе определенного лекарственного средства.

Но, несмотря на столь высокую эффективность, одновременно топические кортикостероиды имеют и местные побочные эффекты, такие как атрофия кожи, телеангиэктазии и вульгарные угри. В связи с этим с целью снизить риск развития местных побочных эффектов и достичь более быстрого процесса репигментации топические стероиды комбинируют с различными терапевтическими методиками, среди которых выделяют физиотерапевтические методы, топические иммуномодуляторы и др. Известны также случаи применения топических кортикостероидов в сочетании с транс-ретиноевой кислотой (третиноин), способствующей не только предотвращению атрофии кожи, обусловленной длительным применением топических кортикостероидов, но и ингибированию апоптоза меланоцитов [9].

В настоящее время накоплен достаточный опыт использования местных иммуномодуляторов при витилиго, учитывая изменения иммунопатологических показателей у данных больных. К числу современных препаратов для местного лечения относятся также иммуносупрессивные средства, как такролимус и пимекролимус, принадлежащие к классу аскомициновых макролактамов. Они являются препаратами выбора для иммуноопосредованных дерматозов

благодаря их сравнимой эффективности, простоте применения и большей безопасности, чем их системные аналоги. Проведенные исследования *in vitro* показали, что взаимодействие между ингибиторами кальциневрина и кератиноцитами индуцирует высвобождение фактора стволовых клеток и повышение активности матриксной металлопротеиназы 9, что способствует меланогенезу [10].

Такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующего действия, механизм действия такролимуса связан с угнетением транскрипции генов и блокировки выработки большого числа цитокинов, в том числе и ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофаг колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и $IFN\gamma$ [10]. N. Silverberg и соавт. [11], оценивая эффективность мази такролимуса в лечении витилиго у детей, показали, что у 86% пациентов была отмечена выраженная репигментация, особенно на лице (94%). По результатам M. Udompataikul и соавт. [12] репигментация у больных витилиго после применения 0,1% мази такролимуса составила 77%, в основном при сегментарной форме витилиго.

Структура крема пимекролимуса имеет более высокую липофильность, чем у такролимуса, и более высокое сродство к соединению с макрофилином 12, в результате образовавшийся комплекс ингибирует кальциневрин, что приводит к подавлению провоспалительной секреции цитокинов активированными Т-клетками, таких как $IFN\gamma$, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, GM-CSF и $TNF\alpha$, которые, как считается, приводят к повреждению меланоцитов. Об эффективности пимекролимуса заявляли N. Sendur и соавт. [13], получившие у 19 пациентов положительные результаты без видимых побочных эффектов. S. Kathuria и соавт. [14], оценив эффект ингибиторов кальциневрина при лечении сегментарного витилиго, отмечают их положительное воздействие на остановку дальнейшего прогрессирования заболевания, поэтому данные препараты можно использовать для получения некоторой репигментации и уменьшения общей поврежденной области до операции, их применяют преимущественно в таких областях, как веки, где хирургическое лечение является достаточно сложным.

В результате многочисленных клинических исследований по определению эффективности пимекролимуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими доступными вариантами наиболее удовлетворительный эффект отмечен на лице, после чего многие авторы сделали вывод о том, что ингибиторы кальциневрина приводят к репигментации при витилиго в разной степени в зависимости от места поражения [10], что может быть связано с высокой молекулярной массой данных препаратов, так как известно, что проницаемость кожи различна и определяется локализацией участка кожи и толщиной рогового слоя. В данном случае удовлетворительная репигментация наблюдалась только на лице и шее в результате наиболее активного проникновения данных лекарственных средств именно в этих областях. Среди побочных действий ингибиторов кальциневрина выделяют эритему, зуд и жжение.

Ингибиторы кальциневрина могут быть успешно применены как в качестве монотерапии, так и в сочетании с фототерапией. Но эффективность комбинации ингибиторов кальциневрина варьируется в зависимости от сочетания используемого типа и УФ-излучения. Результаты исследований A. Hossani-Madani и соавт. [4] свидетельствуют о том, что более эффективна комбинация такролимуса с эксимерным лазером, а пимекролимуса – с узкополосной УФБ-терапией 311 нм, эксимерным лазером и микродермабразией. Сравнительная эффективность комбинированного использования 308 нм эксимерного лазера и 0,1% мази такролимуса в лечении витилиго была изучена в двух исследованиях [15, 16]. В обоих исследованиях ускорялось появление отличных косметических результатов с уменьшением количества лечебных процедур, необходимых для достижения клинического эффекта. Более удовлетворительную репигментацию, особенно на лице, получили I. Esfandiargrouh и соавт. [17], комбинируя пимекролимус с узкополосной УФБ-фототерапией 311 нм. Согласно результатам исследования, подавление провоспалительных цитокинов с помощью ингибиторов кальциневрина может облегчить стимулирующее воздействие УФ-света на репигментацию очагов поражения при витилиго.

Известно также о применении в лечении витилиго препарата топической иммунотерапии, такого как дифенилциклопроперон (ДПСП), широко используемого при местном лечении алопеции и обычных бородавок с 1980 г. Указанный препарат способен вызывать иммунный ответ, который противостоит действию аутореактивных клеток, имеющих патогенетическую значимость при выпадении волос. На основании этого были выдвинуты идеи об успешном применении дифенилциклопроперона в качестве иммуномодулирующего, а также местного раздражающего средства и при витилиго. Однако, существуют клинические опыты, подтверждающие опасность и ненадежность этого средства. Есть сообщения о развитии витилиго, после лечения очаговой алопеции и контагиозного моллюска дифенилциклопропеноном [18, 19].

В настоящее время существует мнение, подтвержденное достаточно большим научным опытом, о том, что у больных витилиго значительно изменяется уровень активности антиоксидативных ферментов, в результате чего такие больные нуждаются в фармакологической коррекции с целью повышения антиоксидантного статуса клеток кожи, что может положительно сказаться на лечении этих пациентов. В связи с этим неоднократно проводились исследования по определению эффективности крема псевдокаталазы, который, по мнению многих авторов, может компенсировать недостаточность каталазы, а также ингибировать прогрессирование потери пигмента, снижать повышенные уровни свободных радикалов, которые находятся в коже больных витилиго. В исследовании K. Schallreuter [20] 33 больных с депигментацией были успешно пролечены местным применением псевдокаталазы, кальция и действием коротковолнового УФ-облучения, на фоне чего

отмечалась выраженная репигментация на лице и тыльной поверхности рук у 90% обследуемых, причем в течение 2-летнего периода не наблюдалось рецидивов заболевания. Дальнейшие исследования по определению эффективности местного применения псевдокаталазы не продемонстрировали удовлетворительных результатов у больных витилиго.

Несмотря на это, было проведено несколько исследований, продемонстрировавших эффективность комплекса супероксиддисмутазы с каталазой в лечении витилиго; было выявлено, что средство стимулирует метаболизм фибропластов и влияет на свободные радикалы, оказывая нейтрализующее действие на супероксидион, значительно снижает концентрацию ФНО α и других провоспалительных цитокинов, а также восстанавливает меланогенез [21]. Получены положительные результаты при комбинированном использовании супероксиддисмутазы и каталазы с селективной УФБ-фототерапией, что проявлялось выраженной репигментацией по сравнению с использованием только селективной УФБ-фототерапии [22]. В рандомизированном исследовании G. Sanclemente и соавт. [23] у 25 пациентов со стабильным витилиго была также проведена оценка эффективности геля супероксиддисмутазы в комбинации с каталазой по сравнению с топическим 0,05% кремом бетаметазона. Через 10 мес терапии удовлетворительная репигментация отмечена при использовании обоих сравнимых методов лечения без побочных эффектов; авторы пришли к выводу, что оба эти метода лечения имеют аналогичную эффективность при лечении витилиго.

Среди наиболее частых последствий окислительного стресса следует выделить окисление липидных молекул, приводящее к необратимому повреждению мембранных структур, нарушению их проницаемости и гибели клеток, в результате чего изменяется фосфолипидный состав кожи у больных витилиго. Установив значительное снижение содержания суммарных фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин), резкое увеличение уровня малонового диальдегида и значительное снижение активности каталазы в депигментированных участках кожи больных витилиго по сравнению с аналогичным показателем кожи здоровых лиц, T.Saatov и соавт. [24] разработали липосомный препарат, который включает в себя фосфолипиды и холестерин из мозга крупного рогатого скота, α -токоферол, L-тирозин, медь и цинк. Благодаря многокомпонентному составу данный препарат одновременно воздействует на несколько патологически измененных звеньев при витилиго: обеспечивает реконструкцию липидного состава мембран меланоцитов, предотвращает избыточное образование токсичных продуктов супероксидных радикалов, участвует в процессах синтеза меланина, пролиферации и миграции меланоцитов. Таким образом, местное применение липосомного препарата на фоне фотохимиотерапии у больных витилиго привело к 97,6% репигментации без побочных эффектов.

Предпосылкой к изучению эффективности кальципотриола в лечении витилиго явилось предполо-

жение о регуляции им многих клеточных функций, включая пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и меланоцитов и восстановление гомеостаза кальция [25]. Об эффективности данного препарата наружного действия для лечения витилиго свидетельствует не одно сообщение. Клинический опыт показывает, что применение кальципотриола в качестве монотерапии является наименее рациональным, чем использование его в комбинации с другими лекарственными средствами или методами. Так, высокую эффективность – скорое появление и стабильность репигментации с меньшим количеством побочных эффектов – в отличие от монотерапии отмечали в исследованиях F.Charif и соавт. [26] в комбинации кальципотриола с ПУВА-терапией, E.Goktas и соавт. [27] – с узкополосной УФБ-терапией, M.Kumaran и соавт. [25] – с кремом бетаметазон дипропионатом.

Также в местном лечении витилиго с различным успехом применяют аналоги простагландинов. Известно, что простагландины участвуют в процессах пролиферации меланоцитов и меланогенеза, экспрессии тирозиназы, а также оказывают иммуномодулирующее действие [28]. Сообщалось о топическом применении геля простагландина E₂ – PGE₂ (0,5 мг динопростона в 3 г стерильного геля) на депигментированных участках кожи у 24 больных витилиго [28]. Согласно результатам исследования, спустя примерно 6 мес выраженная репигментация наблюдалась у 15 пациентов. Аналогичные данные были получены R. Кароог и соавт. [29], причем наилучшие результаты отмечались при стабильном сегментарном витилиго. Опубликованы данные об успешном применении в лечении витилиго офтальмологического 0,03% раствора Биматопрост (аналог PGE₂) [30]. Применение по 1 капле на 2 см² пораженной области в течение 4 мес у 14 из 20 пациентов привело к выраженной репигментации уже после 2 мес лечения. Следует отметить, что степень репигментации зависит от места применения; на лице, туловище и волосистой части головы были получены более хорошие результаты, чем на конечностях или слизистых поверхностях. Единственный побочный эффект – небольшое жжение, особенно в области губ. Хотя результаты данных исследований подтверждают, что препараты PGE₂ являются эффективными и потенциально перспективными средствами для лечения витилиго, в настоящее время проводятся дополнительные исследования для дальнейшего исследования механизма гиперпигментации, вызванной аналогами простагландина.

Большие надежды возлагают на действие внутриочаговых инъекционных лекарственных препаратов, получивших широчайшее распространение в медицинской практике и имеющие большие достоинства, среди которых отмечают быстроту наступления и продолжительность эффекта, обеспечение максимальной биодоступности непосредственно в очаге поражения, что проявляется уменьшением длительности заболевания. Лекарственные средства, введенные внутрикожно, остаются в требуемой зоне на более продолжительный срок, чем при других

парентеральных методах введения (внутримышечно и внутривенно), так как они медленнее эвакуируются из места введения, но при этом объем раствора не должен превышать 1–2 мл.

В настоящее время широко используют при многих дерматологических заболеваниях внутриочаговые инъекции кортикостероидов, включая псориаз, гнездную алопецию и др., но о применении этих методов для лечения витилиго имеется всего лишь несколько исследований. Одной из наиболее широко используемых форм инъекционного кортикостероида является триамцинолон ацетонид (ТА), который характеризуется низкой растворимостью, медленной всасываемостью из места инъекции, при этом побуждая максимальное локальное действие, ограничивает диффузию и распространение через ткани, не порождая системных побочных эффектов при использовании в терапевтических дозах. Концентрация, которая наиболее часто используется в дерматологии, составляет 2,5 мг/мл. Обнадеживающие клинические результаты были получены при проведении двойного слепого рандомизированного исследования, оценивающего эффективность и безопасность внутриочаговой инъекции триамцинолона ацетонида (активное лечение) в отличие от физиологического раствора (плацебо) в лечении витилиго [31]. По мнению данных исследователей, эффективность этого препарата при витилиго обусловлена модуляцией иммунного ответа, уменьшением разрушения меланоцитов, индукцией пролиферации меланоцитов и синтеза меланина. Побочные эффекты внутриочагового применения ТА (II ТА) включали боль в месте инъекции, умеренное кровотечение, незначительную атрофию, телеангиэктазии, гипо- и гиперпигментацию. При этом было показано, что ТА в суммарной дозе 20 мг не приводило к подавлению функции надпочечников.

Хорошие результаты были получены в исследовании Z. Abd El-Samad и D. Shaaban [32], оценивающие эффективность и безопасность внутрикожной инъекции 5-фторурацила (5-ФУ) (0,01--0,02 мл инъекции на 12 см), относящегося к группе антиметаболитов. Репигментация наблюдалась на всех участках тела, за исключением акральной. При этом ни у одного больного не отмечалось системных побочных явлений.

В последние годы в терапии восстановления нарушенной иммунной системы обоснованно применяют локальное (интрадермальное) введение иммунокорректирующих препаратов, которое является рациональным подходом особенно к лечению заболеваний иммуноопосредованных, в том числе и витилиго. Перечень препаратов, применяемых для этой цели и имеющих клинические доказательства их эффективности, к сожалению ограничен.

Поскольку основную патогенетическую роль при аутоиммунных заболеваниях играют провоспалительные цитокины, с целью коррекции изменений иммунной системы S. Skurkovitch в 1970-е годы разработал антицитокиновую методику лечения больных витилиго с использованием антител к IFN γ [33]. Проводя эксперименты на животных моделях,

S. Skurkovitch и соавт. [33] выявили, что вводимые антитела к IFN γ останавливают или отсрочивают прогрессирование, в то время как назначение самого IFN γ приводит к запуску или обострению аутоиммунного заболевания у генетически предрасположенных лиц. Положительные результаты были получены при лечении 4 пациентов с витилиго после внутрикожного обкалывания очагов депигментации с помощью анти-IFN γ -антител в течение 10 дней, в результате на фоне лечения отмечено значительное уменьшение площади очагов депигментации, причем интенсивность процесса репигментации увеличилась у пациентов, которым одновременно внутримышечно вводили анти-IFN γ -антитела.

Любое лечение витилиго должно обеспечить не только репопуляцию меланоцитов, но и их функциональное развитие. S. Jeon и соавт. [34] продемонстрировали положительное влияние пчелиного яда на пролиферацию меланоцитов, меланогенез, образование и удлинение дендритных отростков меланоцитов и миграцию меланоцитов *in vitro*. Пчелиный яд – богатый источник фармакологически активных пептидов, включая мелиттин (основной компонент пчелиного яда), секретируемую фосфатазу A₂, апамин, адолапин и пептид, дегранулирующий тучные клетки, каждый из этих компонентов оказывает влияние на пролиферацию меланоцитов. Это подразумевает, что пчелиный яд может разрабатываться как терапевтический препарат для индукции репигментации кожи при витилиго. На данный момент проведено всего несколько исследований по изучению эффективности пчелиного яда у больных витилиго *in vivo*. Так, не совсем обнадеживающие результаты были получены при попытке внутрикожной инъекции пчелиного яда в очаги депигментации у 5 больных витилиго [35]. Но чтобы подтвердить или опровергнуть данные результаты, необходимо провести дополнительные исследования с более высокой дозировкой и привлечением большей экспериментальной и контрольной групп.

Применение инъекционных методов в комплексных программах лечения кожных заболеваний позволяет добиться выраженных клинических результатов. В повторно контролируемых исследованиях необходимо большее внимание уделять установлению оптимальной дозировки, концентрации раствора и продолжительности терапии этими лекарственными препаратами, которые обеспечат максимальную терапевтическую пользу. Уточнение этих методов будет способствовать разработке комбинированных схем терапии с повышенной эффективностью.

Таким образом, в последние годы возможности лечения витилиго расширились благодаря разработке новых способов введения препаратов. К сожалению, существующие методы показаны не при всех разновидностях витилиго, поэтому в настоящее время все еще остаются вопросы, касающиеся применения каждого метода, необходимого для создания стойких результатов и коррекции больших участков депигментации. Внедрение в практику терапии витилиго новых локальных современных технологий коррекции пораженной кожи, имеющих ряд

преимуществ по сравнению с другими традиционными путями введения, способствует разработке более безопасных методов терапии, обладающих высокой терапевтической эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Taieb A., Picardo M. Epidemiology, definitions and classification. In: Picardo M., Taieb A., eds. *Vitiligo*. Heidelberg: Springer Verlag; 2010: 13–24.
2. Picardo M., Taieb A. Pathophysiology. Overview. In: Picardo M., Taieb A., eds. *Vitiligo*. Heidelberg: Springer Verlag; 2010: 149–52.
3. Shajil E.M., Chatterjee S., Agrawal D., Bagchi T., Begum R. Vitiligo: pathomechanisms and genetic polymorphism of susceptible genes. *Indian J. Exp. Biol.* 2006; 44(7): 526–39.
4. Hossani-Madani A.R., Halder R.M. Topical treatment and combination approaches for vitiligo: new insights, new developments. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010; 145(1): 57–78.
5. Garg B.J., Saraswat A., Bhatia A., Katare O.P. Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010; 76(3): 231–8. doi: 10.4103/0378-6323.62961.
6. Koga M. Vitiligo: a new classification and therapy. *Br. J. Dermatol.* 1977; 97(3): 255–61.
7. Khalid M., Mujtaba G. Response of segmental vitiligo to 0.05% clobetasol propionate cream. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37(9): 705–8.
8. Kumari J. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch. Dermatol.* 1984; 120(5): 631–5.
9. Kwon H.B., Choi Y., Kim H.J., Lee A.Y. The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right study. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12(4): e63–7.
10. Caridi C., Sohn A., Rita V. Patel. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of vitiligo. In: Park K., Murase J., eds. *Vitiligo – management and therapy*. New York: InTech; 2011: 136.
11. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Topical tacrolimus is more effective for treatment of vitiligo in patients of skin of color. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10(5): 507–10.
12. Udompataikul M., Boonsupthip P., Siriwattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J. Dermatol.* 2011; 38(6): 536–40. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01067.x.
13. Sendur N., Karaman G., Saniç N., Savk E. Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment? *J. Dermatol. Treat.* 2006; 17(6): 338–42.
14. Kathuria S., Khaitan B.K., Ramam M., Sharma V.K. Segmental vitiligo: A randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012; 78(1): 68–73. doi: 10.4103/0378-6323.90949.
15. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W., Fontas E., Larrouy J.C., Lacour J.P., et al. Topical tacrolimus and the 308 nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch. Dermatol.* 2004; 140(9): 1065–9.
16. Kawalek A.Z., Spencer J.M., Phelps R.G. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol. Surg.* 2004; 30(2, Pt 1): 130–5.
17. Esfandiarpour I., Ekhlasi A., Farajzadeh S., Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Dermatol. Treat.* 2009; 20(1): 14–8. doi: 10.1080/09546630802155057.
18. Pires M.C., Martins J.M., Montealegre F., Gatti F.R. Vitiligo after diphenylprone for alopecia areata. *Dermatol. Res. Pract.* 2010; 2010: 171265. doi: 10.1155/2010/171265.
19. Oh Y.J., Shin M.K., Lee M.H. Narrow-band ultraviolet B treatment for diphenylcyclopropenone-induced vitiliginous lesions. *Acta Derm. Venereol.* 2012; 92(1): 102–3.
20. Schallreuter K.U., Wood J.M., Lemke K.R., Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology.* 1995; 190(3): 223–9.
21. Naini F.F., Shooshtari A.V., Ebrahimi B., Molaei R. The effect of pseudocatalase/superoxide dismutase in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J. Res. Pharm. Pract.* 2012; 1(2): 77–80.
22. Kostović K., Pastar Z., Pasić A., Ceović R. Treatment of vitiligo with narrow-band UVB and topical gel containing catalase and superoxide dismutase. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2007; 15(1): 10–4.
23. Sanclemente G., Garcia J.J., Zuleta J.J., Diehl C., Correa C., Falabella R. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22(11): 1359–64.
24. Саатов Т.С., Умеров О.И., Саатов Б.Т., Арифов С.С. Создание липосомного препарата для лечения витилиго. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012; 1.
- [Saatov T.S., Umerov O.I., Saatov B.T., Arifov S.S. Creation of liposomal medicine for treatment of vitiligo. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012; 1]. (in Russian). Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3994.pdf>
25. Kumaran M.S., Kaur I., Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20(3): 269–73.
26. Cherif F., Azaiz M.I., Ben Hamida A., Ben O., Dhari A. Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. *Dermatol. Online J.* 2003; 9(5): 4.
27. Goktas E.O., Aydin F., Senturk N., Canturk M.T., Turanlı A.Y. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20(5): 553–7.
28. Parsad D., Pandhi R., Dogra S., Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo—a preliminary study. *Int. J. Dermatol.* 2002; 41(12): 942–5.
29. Kapoor R., Phiske M.M., Jerajani H.R. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160(4): 861–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08923.x.
30. Sharpe E.D., Reynolds A.C., Skuta G.L., Jenkins J.N., Stewart W.C. The clinical impact and incidence of periorcular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. *Curr. Eye Res.* 2007; 32(12): 1037–43.
31. Kandil E. Treatment of localized vitiligo with intradermal injections of triamcinolone acetonide. *Dermatologica.* 1970; 140(3): 195–206.
32. Abd El-Samad Z., Shaaban D. Treatment of localized non-segmental vitiligo with intradermal 5-fluorouracil injection combined with narrow-band ultraviolet B: a preliminary study. *J. Dermatol. Treat.* 2012; 23(6): 443–8. doi: 10.3109/09546634.2011.579084.
33. Skurkovich S., Korotky N.G., Sharova N.M., Skurkovich B. Successful anti-IFN- γ therapy of alopecia areata, vitiligo, and psoriasis. In: *Federation of clinical immunology society (FOCIS): 2nd Annual Meeting*. San Francisco, June 28, 2002.
34. Jeon S., Kim N.H., Koo B.S., Lee H.J., Lee A.Y. Bee venom stimulates human melanocyte proliferation, melanogenesis, dendricity and migration. *Exp. Mol. Med.* 2007; 39(5): 603–13.
35. AlGhamdi K.M., Khurram H. Pilot trial evaluating the treatment of focal vitiligo with intrascleral honeybee venom injection. *J. Cutan. Med. Surg.* 2012; 16(6): 385–6.