

© Р.Г. Исмаилов

УДК 616.5-003.829.85

Р.Г. Исмаилов

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИТИЛИГО В СОВРЕМЕННОЙ ИНТЕРПРИТАЦИИ

Городской кожно-венерологический диспансер (Баку)

Работа является фрагментом НИР кафедры дерматовенерологии Азербайджанского Медицинского Университета «Роль иммунологических, гормональных и метаболических факторов в нарушении меланогенеза при дисхромиях кожи», № госрегистрации 0106AZ00762.

В последние годы отмечается неуклонный рост числа кожных заболеваний, связанных с нарушением пигментообразования. Пигментосинтезирующая активность эпидермиса обусловлена наличием клеток меланоцитов. Эти клетки, вырабатывая пигмент меланин, образуют защитный экран от ультрафиолетового и радиоактивного излучения.

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. Общепринятой 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 [24]. Наиболее распространенным заболеванием среди гипомеланозов является витилиго.

Витилиго характеризуется возникновением на коже очагов депигментации, при гистологическом исследовании которых обнаруживается отсутствие, либо резкое снижение содержания меланина. Заболевание представляет собой идиопатическую лейкодерму, характеризующуюся образованием на коже белых пятен [3].

Установлено, что появление очагов депигментации обусловлено разрушением меланоцитов в пораженной коже [4, 18]. Витилиго страдают около 2% населения Земли [24]. Распространенность этого дерматоза в различных этнических группах разнообразна [17, 25]. Витилиго может начаться в любом возрасте, но чаще всего заболевают дети и юноши до 20-летнего возраста [23, 24]. Таким образом, данной патологией страдают преимущественно социально активные люди, у которых наличие косметического дефекта оказывает существенное влияние на качество жизни [9, 22].

Согласно современным представлениям, разрушение меланоцитов в депигментированной коже может быть обусловлено генетическими, иммунными, аутоцитотоксическими или нейрогенными

факторами [1-6, 8, 11, 23]. Ряд авторов ведущую роль в повреждении меланоцитов и нарушении меланогенеза при витилиго отводят иммунным механизмам [13, 14, 19, 24].

Аутоиммунная теория связана с частым сочетанием витилиго с такими аутоиммунными заболеваниями, как аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия. Кроме того, в сыворотке крови пациентов с витилиго найдены антитела к меланоцитам и другие органоспецифические антитела [13, 16]. Свидетельством аутоиммунной теории служат также данные о различных нарушениях иммунного статуса у больных витилиго. Так установлено снижение общего пула Т-лимфоцитов, количества Т-хелперов и индекса CD4/CD8 [7, 15], повышение числа Т-супрессоров и естественных киллеров [12, 21].

Были выявлены нейроэндокринные нарушения, изменения окислительно-восстановительных процессов в организме больных витилиго. 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 [10, 11].

Возможно, неудачи в определении ведущих механизмов развития витилиго связаны в отсутствии комплексного систематического подхода в проведении научных исследований. 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 [2, 3]. В последние 5 лет активно стал обсуждаться вопрос об активации свободнорадикального окисления в коже, а также снижении активности антиоксидантных систем как основных звеньев патогенеза витилиго. В связи с этим важным является выбор адекватного, доступного и информативного способа оценки свободнорадикальных реакций и антиоксидантных систем в коже при этом заболевании для выбора патогенетически обоснованного способа его диагностики и лечения.

Были предложены разные способы оценки свободнорадикальных реакций и антиоксидантных систем в коже. Известен способ оценки свободнорадикального окисления в коже с помощью спектроскопии электронного парамагнитного резонанса,

заключаючийся в ідентифікації і визначенні концентрації продуктів свободнорадикального окислення по резонансному поглинненню мікрохвильового випромінювання в зразках незмінної шкіри, що мають парамагнітні центри. В зв'язі з коротким часом життя свободних радикалів їх реєстрація можлива або в глибоко заморожених зразках, або з допомогою специфічних спинових ловушок, які перехватують радикали і переводять їх в більш стійку форму, що дозволяє зареєструвати ендogenous свободнорадикальні стани. Результат дослідження оцінюють по амплітуді спектра електронного парамагнітного резонансу. Цей спосіб застосовують в останні 5-7 років для вивчення патогенезу захворювань шкіри [12]. Недоліком цього способу є можливість реєстрації тільки проміжних продуктів свободнорадикального окислення, які зазвичай знаходяться в низьких концентраціях, що вимагає високої чутливості методу, т.е. застосування спеціального, дорогого обладнання, що дозволяє багаторазово накопичувати сигнали і проводити їх математичну обробку. Складність, трудомісткість, необхідність спеціально підготовленого висококваліфікованого персоналу і висока ціна обмежують функціональні можливості методу.

Відомий спосіб визначення стани свободнорадикального окислення в периферическій крові у хворих витилиго. Спосіб оснований на вивченні пошкоджень, викликаних активними формами кисню, в еритроцитах і моноцитах периферическій крові у хворих витилиго. Стан свободнорадикального окислення визначають по здатності активних форм кисню пошкодити мембрану і порушити мембранний потенціал мітохондрій, змінення якого і реєструють з допомогою спеціальних електродів [11]. Однак крім складності і трудомісткості реєстрації цей спосіб є опосередкованим, оскільки вимірюється не рівень свободнорадикальних продуктів, а пошкодження мембрану, яке крім дії активних форм кисню залежить від цілого ряду факторів, наприклад вмісту в мембрані ненасичених жирних кислот, рівня металів з змінною валентністю і інших факторів. Крім того, оцінений таким способом рівень свободнорадикальних продуктів в форменних елементах крові може не відповідати стану свободнорадикального процесу в шкірі і, таким чином, не є надійним діагностичним параметром.

Більш інформативним є спосіб визначення стани свободнорадикального окислення і антиоксидантних систем в ділянках ураження шкіри у хворих витилиго, що полягає в тому, що виробляють зразки ураженої і незмінної шкіри, подрібнюють, гомогенізують, відокремлюють аліквоти супернатанту, визначають в них спектрофотометрично активність ферментів антиоксидантної системи, вибирають систему

індукції свободнорадикального окислення і проводять відповідну реакцію індукції. В отриманих супернатантах реєструють спектр поглинання тиобарбітурат-активних продуктів в діапазоні 480-590 нм, знаходять його максимум, по якому визначають концентрацію продуктів індукції свободнорадикального окислення. Потім будують графік залежності їх накопичення від часу інкубації, по якому визначають швидкість їх накопичення, і при її перевищенні більш ніж на 30% в ураженій шкірі по порівнянню з незмінною і одночасно зниженою або незмінною активністю ферментів визначають стан активації свободнорадикального окислення і зниження активності антиоксидантних систем і встановлюють відповідно свободнорадикальний характер пошкодження шкіри. Спосіб дозволяє визначити справжнє співвідношення свободнорадикальних процесів і антирадикальної захисту в пошкодженій шкірі в очагах витилиго, оцінити ступінь вираженості патологічного процесу і вибрати адекватну даному стану шкіри терапію.

Слід зазначити, що отримані результати досліджень дозволяють передбачити, що розвиток витилиго пов'язаний не з локальним відсутством, смертю меланоцитів в шкірі, а з пошкодженням меланоцитарної одиниці, можливо і кератиноцитів і наступним апоптозом. Це пошкодження може бути пов'язане з початковим генетичним дефектом, а також з пошкодженням клітин шкіри під впливом надлишку свободних радикалів, або інших недостатньо вивчених механізмів [2].

Іншими авторами в результаті проведених наукових досліджень були зроблені висновки про участь імунологічних і гормональних систем в зміненнях меланогенезу при дисхроміях шкіри. Було визначено, що встановлений дисбаланс параметрів імунного статусу у хворих з дисхромією шкіри є однією з причин патології меланоцитів; Характер імунних зсувів у хворих з порушеннями пігментації шкіри визначається ступенем функціональної напруженості регуляторної системи організму і залежить від вираженості і тривалості процесу. Параметрами, що визначають змінення імунного статусу в цьому процесі, є активність Т-лімфоцитів (2,5%), Т-супресорів (28,78%) і В-лімфоцитів, з угнетенням іммуноглобулінів (G – 9,2%, A – 27,7%).

У хворих з ГПК відзначаються виражені змінення імунного спектру, які в час пігментних невусів виявляються підвищеним числом Т-хелперів (4,3%), Т-лімфоцитів (10,2%) і угнетенням Т-супресорів. В разі гуморального імунітету відзначається збільшення концентрації іммуноглобулінів (G – 18,4%, A – 2,2%).

У хворих з витилиго вміст α -МСГ становив 42,8 нг/л (норма – 48,5 нг/л), у осіб з пігментним невусом – 53,3 нг/л. В час гіпопігментації концентрація АКТГ становила 12,2 нмол/л, а во

время гиперпигментации в группе невусов – 18,4 нг/л (норма - 13,4 нмол/л), уровень кортизола соответственно 384,5 нмол/л и 356,4 нмол/л (норма – 365,4 нмол/л). Корреляционный анализ иммунологических и гормональных параметров выявил, что в условиях депигментации существует сложная взаимосвязь между этими параметрами и системой межклеточных регуляции [1].

Состояние меланогенеза и иммунных процессов в коже больных витилиго было изучено в проведенных научных исследованиях и были сделаны выводы о том, что у больных витилиго, в отличие от здоровых добровольцев, состояние меланогенеза в очагах поражения характеризуется уменьшенным количеством клеток, экспрессирующих дифференцировочный меланоцитарный маркер Me1ap-A, в зонах депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи, а также меланинсодержащих клеток в депигментированной зоне. Наличие в зоне депигментации резидуальных Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток, в том числе у больных с большой длительностью заболевания, свидетельствует о неполном нарушении меланогенеза в очагах витилиго. В патогенезе витилиго важную роль играет активация Т-клеточного звена иммунной системы, проявляющаяся повышенной

экспрессией на клетках кожи активационных маркеров СБ25 (рецептора ИЛ-2) и НЬА-БК, а также увеличенным содержанием в очагах поражения СЭ4+ и СЭ8+ лимфоцитов. В зоне депигментации уровень СЭ8+ лимфоцитов в эпидермисе коррелирует с количеством меланинсодержащих клеток ($r=0,82$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушений процессов меланогенеза и миграции в кожу цитотоксических С08+ лимфоцитов. Об активации иммунных процессов в коже свидетельствует повышенное содержание в очагах витилиго клеток, участвующих в презентации антигенов: С01a+ клеток в эпидермисе депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи и СВ83+ клеток в периваскулярных инфильтратах краевой зоны. В зоне депигментации выявлена прямая корреляционная связь количества СЭ83+ клеток и СЭ4+ лимфоцитов ($r=0,84$) [6].

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. 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.

Список литературы

1. Бежанидзе З.В. Гормональные и иммунологические показатели при дисхромиях кожи : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед.наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / З.В. Бежанидзе. - Тбилиси, 2006. - 18 с.
2. Дворянкова Е.В. Патогенез, клиника, современная терапия витилиго - основные аспекты : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед.наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Е.В. Дворянкова. - М., 2006. - 25 с.
3. Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - Т II. - 928 с.
4. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Патоморфологическая картина пораженной кожи / Ю.Н. Кошевенко // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2000 - №1. - С. 53-63.
5. Кошевенко Ю.Н. Роль иммунных, вегетативных и психологических нарушений в патогенезе витилиго и методы ее комплексной коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед.наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Ю.Н. Кошевенко. - М., 1995. - С. 34.
6. Прошутинская Д.В. Состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже больных витилиго, оценка эффективности терапии узкоспектральным излучением диапазона 304-313 нм. : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед.наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Д.В. Прошутинская. - М., 2009. - 28 с.
7. Ahmed M.B. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo / M.B. Ahmed, I. Zaraq, R. Rekik [et.al.] // Pigment. Cell. Melanoma. Res. – 2012. - 25(1). – P. 99-109.
8. Akay B.N. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey : Clinical, laboratory and genetic aspects of vitiligo / B.N. Akay, M. Bozkir, Y. Anadolu, S. Gullu // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2010. - 24(10). – P. 1144.
9. Alikhan A. Vitiligo: A comprehensive overview / A. Alikhan, L.M. Felsten, M. Daly, V. Petronic-Rosic // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2011. - 65(3). – P. 473.
10. Anju J. Study of Oxidative Stress in Vitiligo / J. Anju, M. Jyoti, M. Vibhu, [et al.] // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2011. - 26(1) - P. 78.
11. Dell'Anna M.L. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo / M.L. Dell'Anna, M. Picardo // Pigment. Cell. Res. 2006. - V.19. - P. 406-411.
12. Glassman S.J. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells / S.J. Glassman // Clin. Sci. (Lond). – 2011. - 120(3). – P. 99-120.
13. Gopal K.V. Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process / K.V. Gopal, G.R. Rama Rao, Y.H. Kumar // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. - 2007. - V.73. — P.162-165.
14. Le Poole I.C. Autoimmune etiology of generalized vitiligo / I.C. Le Poole // Curr. Dir. Autoimmune. - 2008. - V.10. - P. 227-243.
15. Mandelcorn-Monson R. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp 100, MelanA/MART-1, and tyrosinase in HLA-A2-positive vitiligo patients / R. Mandelcorn-Monson, N. Shear, E. Yau // J. Invest. Dermatol. - 2003. - V. 121(3). - P. 550-55.
16. Poojary S.A. Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India / S.A. Poojary // Allergologia et Immunopathologia. - 2011. - V.43(2). - P.1 19-125.
17. Pradhan V. Vitiligo in Indian patients / V. Pradhan, M. Patwardhan, V. Thakkar [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2011. - V.45. - P. 583-590.

18. Rao A. Study of clinical, biochemical and immunological factors determining stability of disease in patients with generalized vitiligo undergoing melanocyte transplantation / A. Rao, S. Gupta, A.K. Dinda [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2012. - 13. – P. 1365-2133.
19. Reimann E. The mRNA expression profile of cytokines connected to the regulation of melanocyte functioning in vitiligo skin biopsy samples and peripheral blood mononuclear cells / E. Reimann, K. Kingo, M. Karelson [et al.] // Hum. Immunol. 2012 Jan 31, p. 112-113
20. Rezaei N. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo / N. Rezaei, N.G. Gavalas, A.P. Weetman [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2007. - V.21, №7. - P. 865-876.
21. Sandoval-Cruz M. Immunopathogenesis of vitiligo / M. Sandoval-Cruz, M. Garcia-Carrasco, R. Sánchez-Porras [et al.] // Autoimmun Rev. – 2011. - 10(12). – P. 762-5.
22. Shah H. Clinical and sociodemographic study of vitiligo / H. Shah, A. Mehta, B. Astik // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. – 2008. - 74(6). – P. 701
23. Spritz R.A. The genetics of vitiligo / R.A. Spritz // J. Invest. Dermatol. – 2011. - 131. - P.18-20.
24. Taraneh P. Vitiligo in an urban academic setting / P.Taraneh, Delphine J. Lee // International Journal of Dermatology. – 2010. - 49(1). – P. 39-43.
25. Tomohiko N. Generalized Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Japanese Patients and Their Families / N. Tomohiko, O. Naoki, F. Kazuyoshi [et al.] // Allergology International. – 2011. - 60(4). – P. 505.

УДК 616.5-003.829.85

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВІТИЛІГО В СУЧАСНІЙ ІНТЕРПРИТАЦІЇ

Ісмайлов Р.Г.

Резюме. Вітиліго характеризується виникненням на шкірі вогнищ депігментації, при гістологічному дослідженні яких виявляється відсутність, або різке зниження змісту меланіну. Захворювання є ідіопатичною лейкодермою, що характеризується утворенням на шкірі білих плям. Згідно з сучасними уявленнями, руйнування меланоцитів в депігментованій шкірі може бути обумовлене генетичними, імунними або нейрогенними чинниками. Продовження наукових досліджень, спрямованих на уточнення патогенезу вітиліго і розробки адекватних, ефективних і безпечних методів лікування є одним з актуальних напрямів сучасної дерматології.

Ключові слова: меланогенез, дисхромія шкіри, вітиліго, патогенез.

УДК 616.5-003.829.85

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИТИЛИГО В СОВРЕМЕННОЙ ИНТЕРПРИТАЦИИ

Исмайлов Р.Г.

Резюме. Витилиго характеризуется возникновением на коже очагов депигментации, при гистологическом исследовании которых обнаруживается отсутствие, либо резкое снижение содержания меланина. Заболевание представляет собой идиопатическую лейкодерму, характеризующуюся образованием на коже белых пятен. Согласно современным представлениям, разрушение меланоцитов в депигментированной коже может быть обусловлено генетическими, иммунными или нейрогенными факторами. Продолжение научных исследований, направленных на уточнение патогенеза витилиго и разработки адекватных, эффективных и безопасных методов лечения является одним из актуальных направлений современной дерматологии.

Ключевые слова: меланогенез, дисхромия кожи, витилиго, патогенез.

UDC 616.5-003.829.85

Etiopathogenic Vitiligo Aspects In Modern Interpretation

Ismailov R. G.

Summary. Vitiligo is characterized by the appearance on the skin depigmentation lesions, histological examination revealed the absence or drastic reduction of melanin. The disease is an idiopathic leukoderma characterized by the formation of white spots on the skin. According to modern concepts, the destruction of melanocytes in the depigmented skin can be caused by genetic, immune or neurogenic factors. Continuation of the scientific researches directed on specification of the vitiligo pathogenesis and the development of adequate, effective and safe methods of treatment is one of actual directions of modern dermatology.

Key words: melanogenesis, skin dischromia, vitiligo, pathogenesis.

Стаття надійшла 28.02.2012 р.