

- by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels // *Am J Psychiatry*. -- 2017. -- Oct 1. -- T. 174, № 10. -- С. 980-989.
24. Takeda T. Premenstrual disorders: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // *J Obstet Gynaecol Res*. -- 2023. -- Feb. -- T. 49, № 2. -- С. 510-518.
25. Tang G. Y., Parekh J. Brexanolone injection for post-partum depression treatment // *Lancet*. -- 2019. -- Aug 3. -- T. 394, № 10196. -- С. 379.
26. Wenzel E. S., Pinna G., Eisenlohr-Moul T. и соавт. Neuroactive steroids and depression in early pregnancy // *Psychoneuroendocrinology*. -- 2021. -- Sep 24. -- T. 134. -- С. 105424.
27. Yama K., Asari Y., Ono A., и соавт. Plasma Interleukin-10 Levels Are Altered in Women with Severe Premenstrual Syndrome: A Preliminary Study // *Womens Health Rep (New Rochelle)*. -- 2020. -- T. 1, № 1. -- С. 73-79.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК: 616.5-003.829.85

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВИТИЛИГО

Ахмеджанова З.И.¹, Жанабаева Г.У.², Ахмеджанов Р.И.¹,
Арнаутова Н.С.², Шаженова З.Ж.²

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Каракалпакский республиканский территориальный филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии

XULOSA

Ilmiy sharh vitiligoning tarqalishi va patogenezini haqida ma'lumotlarni taqdim etadi. Ushbu kasallikning paydo bo'lishining otoimmunos, neuroendokrin, genetik, oksidlovchi va neyrogumoral nazariyalari bo'yicha mutaxassislarining mavjud fikrlari keltirilgan. Vitiligo bilan hastalangan bemorlarning terisida melanotsitlarning shikastlanishi va melanogenez jarayonlarining buzilishi bilan bog'liq turli omillar ko'rib chiqilgan.

Kalit so'zlar: vitiligo, melanotsit, autoimmunos kasalliklar, oksidlovchi stress, neyrogumoral omillar.

Витилиго - хроническое заболевание, при котором появляются на коже пятна белого цвета, склонные к слиянию и периферическому росту, и которое встречается независимо от географической, расовой, половой или возрастной принадлежности, с частотой 1-4%, причём на молодой возраст приходится до 70% случаев [7,10].

Сведения о витилиго упоминаются в древних трактатах о медицине ещё 1400 лет до н.э., а в 1842 г. D.Danielssen и W.Воеск выделили это заболевание в отдельную самостоятельную нозологическую единицу как самостоятельное заболевание витилиго было выделено в 1842 г. [30].

Распространённость витилиго среди населения мира в целом колеблется от 0,06% до 2,28% и от

SUMMARY

The scientific review presents data on the prevalence and pathogenesis of vitiligo. The existing opinions of specialists on the autoimmune, neuroendocrine, genetic, oxidative, and neurohumoral theories of the occurrence of this disease are presented. Various factors involved in damage of melanocytes and disruption of melanogenesis processes in the skin of patients with vitiligo are considered.

Keywords: vitiligo, melanocyte, autoimmune diseases, oxidative stress, neurohumoral.

0,0 до 2,16% [26]. Географические показатели распространённости этого заболевания варьируют и по данным некоторых авторов часто выше в Африке и Индии [41]. При этом заболеваемость витилиго на Индийском субконтиненте самая высокая и составляет 9,98% [27], за ней следуют Нигерия - 2,8% [16] и Румыния - 2,28% [25].

Витилиго - многофакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные запускающие срыв компенсации генетические, аутоиммунные, нейрогуморальные, аутоцитотоксические дисфункции. Так по данным некоторых авторов, в развитии витилиго генетические факторы прослеживаются у 15-30% больных, однако выявить ключевые гены, ответственные за предрасположенность к заболеванию,

пока не удалось [5].

У больных витилиго выявлена высокая коморбидность с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, сахарного диабета и аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью, при этом частота развития эндокринных заболеваний возрастает по мере увеличения площади депигментации, длительности течения витилиго и преимущественной локализацией очагов поражения на конечностях и в области суставов [6,21,39]. Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой поражение двух и более эндокринных желез, характеризующееся полиорганной недостаточностью, характеризующихся функциональным нарушением множества эндокринных желез вследствие потери иммунной толерантности. Эти синдромы также часто сопровождаются аутоиммунным поражением неэндокринных органов, включая такие состояния, как алопеция, витилиго, целиакия, аутоиммунный гастрит с дефицитом витамина В12 и др. В развитии которых важную роль играют нарушения иммунного ответа. [9].

При обследовании 3209 больных болезнью Грейвса (БГ) витилиго обнаружено в 2,6% случаев, при этом у 1,5% пациентов диагностировано 3 аутоиммунных заболевания (частым было сочетание БГ с витилиго и хроническим аутоиммунным гастритом) [20].

У больных витилиго выявлены повышенные уровни антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) (27,1%) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) (10,4%) [22]. Чаше АТ-ТПО обнаруживались у больных несегментарным витилиго (24,7%) по сравнению с больными сегментарным витилиго (15,1%) [28]. Другими исследованиями продемонстрирована более высокая частота выявления АТ-ТПО (15,1%) и АТ-ТГ (9,7%), а также антиядерных антител (12,5%), антител к париетальным клеткам желудка (11,7%) и антиадренальных антител (2,5%) при витилиго [29]. Установлена статистически значимая связь витилиго как с СД 1-го типа, так и с СД 2-го типа [17].

Развитие аутоиммунного процесса у больных витилиго возможно в результате недостаточности Т-клеточной системы иммунитета, приводящей к образованию аутоантител меланинсодержащих структур, возникающих вследствие разрушения меланоцитов [6]. Меланоциты взаимодействуют с кератиноцитами с помощью молекул адгезии (Е-кадгерина и интегрины), при этом кератиноциты контролируют функцию, пролиферацию, миграцию меланоцитов путем секреции факторов роста – основного фактора роста фибробластов (bFGF), эпидермального фактора роста (EGF), эндотелинов, гормонов, в том числе меланоцитстимулирующего гормона (MSH); цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF); интерлейкинов (IL) и интерферонов (IFN) [5]. Выявлено, что у больных витилиго отмечаются значительные отклонения в общем количестве Т-лимфоцитов, наблюда-

ется достоверное снижение абсолютного и относительного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и относительное снижение количества натуральных киллеров (CD16), выраженность уровня которых коррелировала с давностью кожного процесса [2,12].

Исследование профиля иммуноглобулинов в сыворотке пациентов с витилиго обнаружили значительное снижение уровней IgG, IgA, IgM по сравнению с контрольной группой, это дало возможность предположить, что антимеланоцитарные антитела могут играть определенную роль при витилиго, поскольку они вызывают повреждение меланоцитов *in vitro* за счет механизма, опосредованного комплектом, и антителозависимой клеточной цитотоксичности [14]. Считается, что меланоциты погибают вследствие аутоиммунной агрессии под действием цитотоксических эффекторных Т-лимфоцитов или посредством аутоантител к поверхностным антигенам меланоцитов, меланину и тирозиназе. Воздействие УФ-излучения является одним из основных факторов риска развития витилиго и рака кожи. Меланин является одним из веществ, защищающих клеточную ДНК. Так более темная кожа снижает частоту злокачественных новообразований кожи из-за увеличения эпидермального меланина [2,23,32].

Проведенные исследования ряда цитокинов выявили, что нет каких-либо статистически значимых различий в уровне ИЛ-1 β у больных витилиго по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с витилиго статистически значимо превышало таковое у здоровых лиц ($3,5 \pm 1,4$ против $1,9 \pm 0,8$ пг/мл; $p < 0,05$). Наряду с повышением содержания ИЛ-6 у больных витилиго отмечалось статистически значимое увеличение количества ИЛ-8 ($67,8 \pm 18,3$ против $36,4 \pm 11,2$ пг/мл; $p < 0,05$). Исследование уровня ФНО обнаружили его достоверное повышение в сыворотке крови у больных витилиго по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц ($14,4 \pm 4,2$ против $8,7 \pm 3,1$ пг/мл; $p < 0,001$). Выявленная корреляция этого показателя с формой и активностью процесса предполагает, что ФНО играет важную роль в развитии витилиго, разрушая меланоциты путем индукции различных механизмов апоптоза и угнетая дифференцировку стволовых клеток в меланоциты [1].

Однако результаты проведенных иммунологических исследований могут отражать состояние фоновых изменений всего организма в целом, и которые могут быть не причинной, а компенсаторной реакцией при развитии витилиго.

Нейрогенная теория является одной из первых которая пытались объяснить механизм развития витилиго. Известный дерматолог Л.А. Дюринг, описывая больных витилиго, подчёркивал, что заболевание «придаёт больному в высшей степени много нравственных мук» [7].

Различными исследованиями доказано, что тече-

ние витилиго сопровождается психоэмоциональными нарушениями с преобладанием личностной тревожности, депрессивными расстройствами психогенного происхождения с тревожными, астено-тревожными и тревожно-тоскливыми проявлениями. Клиническая оценка психологического статуса больных витилиго показывает чёткую зависимость интенсивности психологической дезадаптации личности пациентов от длительности и характера течения болезни, её распространённости и особенно её активности [19,37].

Страх ожидания обострения заболевания являются факторами, провоцирующими появление новых очагов поражения. Состояние тревоги связано с патологической инертностью тех или иных функциональных образований в центральной нервной системе, а также с изменением активности нейромедиаторов, играющих важную роль в патогенезе витилиго [25]. Доказано, что психогенные причины являются триггерными факторами, приводящими к манифестации или обострению данного дерматоза [24,31].

Психоэмоциональные стрессы провоцируют витилиго, а клинические проявления заболевания подвергают больных в состоянии постоянного психологического напряжения – возникает замкнутый круг дерматологических и психоэмоциональных расстройств [35,37].

Клиническое течение и лечение витилиго также зависит от типа нервной системы пациента. Выявлено, что достоверно наибольшая площадь очагов поражения наблюдается у меланхоликов (504 ± 121 см²), а наименьшая – у флегматиков (254 ± 48 см²). Холерики занимают промежуточное положение (321 ± 52 см²). Быстро прогрессирующее течение чаще встречалось у холериков и меланхоликов (57,1% и 36,7%, соответственно), а доброкачественное течение с регрессом очагов – у флегматиков (33,3%). При включении в комплексную терапию препаратов, способствующих коррекции психовегетативного статуса в зависимости от типов нервной деятельности, терапевтический эффект повышался в 1,3 раза [42]. Роль нейрогуморальных факторов подтверждается достаточно частым появлением очагов депигментации трофических изменений кожных покровов на парализованных конечностях, а также на местах нарушенной иннервации кожи [7]. По данным различных исследований ответная реакция на стресс в виде образования депигментных очагов на коже объясняется функциональным дефицитом индоламинной и катехоламинной систем и нарушением функционирования нейротрансмиттерной системы, пептидов и рецепторов [4,18].

Согласно нейрогуморальной теории, возникновение депигментации является следствием дисфункции индоламинной и катехоламинной систем, возникающей в ответ на стресс, что способствует нарушению в нейротрансмиттерной системе пептидов и рецепторов [26].

Катехоламины, являющиеся одновременно гор-

монами мозгового слоя надпочечников и медиаторами нервной системы, принимают большое участие в обеспечении гомеостаза и приспособительных реакциях организма в ответ на воздействие экзо- и эндогенных патогенных влияний. При определённых условиях усиление выработки катехоламинов приводит к увеличению активности цАМФ (циклического аденозинмонофосфата), что оказывает влияние на процессы дифференциации и митоза клеток, на проницаемость мембраны клеток и иммунологические реакции, что в свою очередь приводит к дисперсии пигментных гранул меланина [13].

Внезапный рост очагов депигментации можно объяснить образованием токсических метаболитов обмена тирозина, а хронизация происходит за счёт одновременного прекращения поступления разрушающих факторов, в частности катехоламинов с током крови в клетку, вследствие резкого нарушения питания клеток в зоне поражения кожи [11,18].

Увеличение высвобождения катехоламинов приводит к образованию свободных радикалов в микроокружении меланоцитов и оказывает повреждающее действие на пигментные клетки, в тоже время вазоконстрикция, развивающаяся в коже под воздействием катехоламинов, ведёт к её гипоксии и скоплению активных форм кислорода в ней. Определённые исследования выявили повышенное содержание H₂O₂ в эпидермисе в зоне пятен депигментации при витилиго и низкую концентрацию каталазы, которая способствует укреплению культуры меланоцитов и восстановлению их функциональной активности после воздействия перекиси водорода. Причинами повышенного содержания H₂O₂ исследователи предположили уменьшение синтеза катехоламинов и повышение активности моноаминоксидазы, низкую активность глутатионпероксидазы, «оксидативный стресс» в результате повышения концентрации никотинамиднуклеотидфосфата [3,34].

После эмоциональной стрессовой ситуации, особенно в активной стадии заболевания, возникает избыточный уровень катехоламинов в сыворотке, которые могут окисляться до о-хинонов в присутствии повышенного содержания H₂O₂ и, следовательно, гаптенироваться в тирозиназу – в результате начинается антимеланоцитарный ответ, что является отражением действия цитотоксических Т-клеток, которые мигрируют из регионарного лимфатического узла, переносятся по эфферентному микрососудистому дереву посредством рецепторов хоминга. В то же время механизмы миграции и хоуминга клеток являются изначально регуляторным процессом, обеспечивающим ревазуляризацию и ремоделирование области травматического или ишемического повреждения. Активация цитотоксических клеток первый шаг в уничтожении меланоцитов кожи, которое также зависит от сдвига в балансе между иммунной защитой и толерантностью, возникающего, например из-за уменьшения количества функционирующих ре-

гуляторных Т-клеток [8].

Важным моментом в понимании патогенеза витилиго является современная классификация этого заболевания. В частности, выделяют несегментарное витилиго (non-segmental vitiligo, NSV) – область поражения выходит за пределы одного сегмента и имеет симметричное двустороннее расположение и сегментарное витилиго (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. Совпадение очага витилиго при сегментарном типе с отдельным дерматомом позволяет предположить неврологический генез этого типа заболевания. При сегментарном витилиго расположение пятен носит дерматомный характер, то есть охватывает кожу зоны иннервации одного или нескольких спинномозговых сегментов (шейные, грудные, поясничные, копчиковые). При этом, в отличие от несегментарного витилиго, пятна имеют неправильную форму, а очаги депигментации менее однородны. Доказано, что если генерализованная форма витилиго имеет аутоиммунную природу, то локализованные формы являются результатом изменений нейрорегуляторных механизмов [8]. В отдельных исследованиях обнаружено 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. Отсутствие изменения титра sIL-2R именно у больных SV может также подтверждать концепцию неврогенных нарушений при данной патологии [1,10].

Некоторые исследователи обнаружили, что при витилиго имеет место аксональная дегенерация и регенерация нервных волокон. Это послужило причиной возникновения гипотезы о значении в развитии данной болезни фактора роста нервов (NGF), поддерживающего жизнеспособность симпатических и сенсорных нейронов, а также стимулирующего их развитие и активность [11,22]. Авторы считают, что этот фактор влияет на деструкцию и выживаемость меланоцитов при сегментарном витилиго. Высокий уровень фактора роста выявили в коже, поражённой витилиго, по сравнению с непоражённой кожей пациентов и с кожей практически здоровых лиц. Деструкция меланоцитов может быть связана с избытком фактора роста нервов или повышенной экспрессией их рецепторов на меланоцитах [40].

Таким образом при витилиго наблюдаются повреждения самых различных систем жизнеобеспечения организма и кожи, в частности. Недостаточная эффективность терапии витилиго указывает на то, что еще только предстоит выяснить какие из представленных механизмов развития этого заболевания являются значимыми и какие вторичными. Учитывая частоту встречаемости при витилиго аутоиммунного полигландулярного синдрома и вегетативных индол-катехоламиновых дисфункций, нам представляется недостаточно изученными причины повреждений структур железистой ткани организма в целом и кожи в частности; роль аксональной дегенерации и регенерации вегетативных нервных волокон в этом процессе и возможная степень участия в этом структур ЦНС. Наблюдаемое в последнее время активное развитие современных медицинских наук таких как генетика, иммунология открывает новые возможности в разгадке патогенеза данного заболевания, что активизирует поиск новых направлений в изучении и лечении витилиго.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.