

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.1.6.008>
УДК 616.5-003.85

Цепколенко В.А., Карпенко Е.С.
Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Tsepkoenko V., Karpenko K.
Shupuk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Современный взгляд на этиопатогенез витилиго. Обзор литературы

The Modern View on Etiopathogenesis of Vitiligo. Literature Review

Резюме

Витилиго – это хроническое приобретенное нарушение пигментации кожи, характеризующееся наличием резко ограниченных депигментированных участков кожи часто симметричных, что связано с потерей функционирующих эпидермальных меланоцитов и иногда меланоцитов волосяных фолликулов. Встречается примерно в 0,5–2% популяции, однако точную распространенность трудно оценить, так как она отличается в разных географических регионах и среди разных этнических групп. В зависимости от площади, симметричности поражения кожи при витилиго и активности процесса выделяют различные классификации данного заболевания. Витилиго – значимая психологическая и социальная проблема, заболевание может привести к серьезному нарушению качества жизни пациента, особенно если задействованы видимые области тела (лицо, руки). Витилиго является многофакторным заболеванием, которое связано как с генетическими, так и с негенетическими факторами. Патогенез витилиго до настоящего времени остается дискуссионным. Выделяют аутоиммунную теорию, теорию повреждения меланоцитов, теорию оксидативного стресса, а также комбинированную теорию патогенеза витилиго. До настоящего времени многие вопросы этиопатогенеза витилиго остаются недостаточно изученными.

Ключевые слова: пигментация, витилиго, меланоциты, кератиноциты, интерлейкин, аутоиммунный характер.

Abstract

Vitiligo is a chronic acquired disorder of skin pigmentation, characterized by the presence of sharply limited depigmented areas of the skin, often symmetrical, which is associated with the loss of functioning epidermal melanocytes and sometimes melanocytes of hair follicles. It occurs in about 0.5–2% of the population, however, the exact prevalence is difficult to estimate, since it differs in different geographical regions and among different ethnic groups. Depending on the area, the symmetry of skin lesions with vitiligo and the activity of the process, various classifications of this disease are distinguished. Vitiligo is a significant psychological and social problem; a disease can lead to a serious violation of the patient's quality of life, especially if visible areas of the body (face, hands) are involved. Vitiligo is a multifactorial disease that is associated with both genetic and non-genetic factors. The pathogenesis of vitiligo is still debatable. The autoimmune theory, the theory of damage to melanocytes, the theory of oxidative stress, as well as the combined theory of the pathogenesis of vitiligo are distinguished. To date, many issues of etiopathogenesis of vitiligo remain insufficiently studied.

Keywords: pigmentation, vitiligo, melanocytes, keratinocytes, interleukin, autoimmune character.

Витилиго – это приобретенное идиопатическое заболевание, характеризующееся наличием четко очерченных депигментированных пятен, в результате прогрессирующей потери меланоцитов [1].

В соответствии с определением Vitiligo European Task Force (VETF), несегментарное витилиго – это приобретенное хроническое нарушение пигментации, характеризующееся наличием резко ограниченных депигментированных участков кожи, часто симметричных, обычно увеличивающихся со временем, что связано с потерей функционирующих эпидермальных меланоцитов и иногда меланоцитов волосяных фолликулов [2].

Это определение относится также и к сегментарному витилиго, за исключением того, что сегментарное витилиго имеет односторонний характер, полностью или частично соответствующий дерматому. Как у детей, так и у взрослых чаще встречается несегментарная форма витилиго, сегментарная форма встречается в 10–20% случаев витилиго и характеризуется более ранним возрастом начала и более быстрым развитием по сравнению с несегментарной формой витилиго [3].

В зависимости от площади, симметричности поражения кожи при витилиго предложена следующая классификация витилиго [1, 4]:

1. Локальная форма витилиго включает следующие типы:
 - очаговый тип характеризуется наличием одного или нескольких пятен в одной анатомической области, поражение не ограничивается одним сегментом;
 - унилатеральный (сегментарный) тип характеризуется наличием одного или нескольких пятен в одной или реже нескольких анатомических областях, поражение одностороннее, четко ограничивающееся по средней линии;
 - слизистый тип характеризуется поражением только слизистых оболочек.
2. Генерализованная форма витилиго включает следующие типы:
 - вульгарный тип характеризуется наличием множественных рассеянных пятен;
 - акрофациальный тип характеризуется поражением дистальных частей конечностей и лица;
 - смешанный тип характеризуется комбинацией различных типов витилиго (сегментарного и генерализованного либо акрофациального и/или вульгарного);
 - универсальный тип характеризуется полной или почти полной депигментацией.

В зависимости от активности процесса выделяют следующие стадии витилиго [5]:

- стадия прогрессии заболевания – появление новых или увеличение в размерах имеющихся пятен витилиго в течение 12 месяцев;
- стабильная стадия – отсутствие появления новых или увеличения в размерах имеющихся пятен витилиго в течение 12 месяцев;
- стадия репигментации – восстановление пигментации кожи при витилиго.

Витилиго встречается примерно в 0,5–2% популяции, согласно исследованию, основанному на скрининге более чем 50 работ во всем мире [6]. Точную распространенность, однако, трудно оценить, так как

она отличается в разных географических регионах и среди разных этнических групп. В большом эпидемиологическом исследовании, проведенном на острове Борнхольм, Дания, в 1977 году, распространенность витилиго составила 0,38%. Более высокая распространенность витилиго описана в Японии (1,68%), Мексике (2,6–4%) и Индии (8,8%). Частота встречаемости витилиго не зависит от расы, возраста и пола. Однако существует статистика, что на врачебные консультации по поводу витилиго чаще приходят женщины. Возможно, это связано с большими психосоциальными и косметическими проблемами у женщин, больных витилиго [7–9].

Витилиго – значимая психологическая и социальная проблема, в некоторых культурах люди, страдающие витилиго, могут быть подвержены остракизму (изгнанию, неприятию, презрению со стороны общества). Это может привести к серьезному нарушению качества жизни пациента, особенно если задействованы видимые области тела (лицо, руки) [10]. Из-за отсутствия пигмента меланина существует повышенный риск солнечных ожогов и теоретически повышенный риск рака кожи в пораженных областях, существует также ассоциация витилиго с заболеваниями глаз, особенно иритами [11].

Витилиго – это многофакторное заболевание, связанное как с генетическими, так и с негенетическими факторами [12].

Исследования близнецов и семейного анамнеза указывают на важность генетических факторов в развитии витилиго, представляющее собой сложное гетерогенное генетическое заболевание. Исследование, проведенное в США и Великобритании, показало, что среди родственников первой степени больных витилиго заболеваемость витилиго составила 7%. [1]. Тем не менее уровень конкордантности 23% у монозиготных близнецов подтверждает дополнительную роль факторов окружающей среды. Анализ геномной связи проводился во многих группах пациентов с несегментарным витилиго, был идентифицирован ряд генов. Большинство этих генов связаны с другими аутоиммунными нарушениями и играют ключевую роль в иммунных механизмах развития системных аутоиммунных заболеваний [13].

При иммуногистохимическом исследовании кожи пациентов с витилиго с антителами к меланоцитарным маркерам меланоциты не определялись [14]. Также не обнаруживали в коже пациентов с витилиго рецептор KIT – белок, экспрессирующийся в начале дифференциации меланоцитов, что указывает на отсутствие предшественников меланоцитов. Был сделан вывод, что меланоциты отсутствуют или присутствуют в очень небольших количествах в очагах витилиго. Также в коже пациентов с витилиго отмечалась вакуолизация цитоплазмы кератиноцитов. Считают, что цитокины, экспрессируемые кератиноцитами: фактор стволовых клеток (SCF, лиганд KIT), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-1 (IL-1), могут играть роль в исчезновении меланоцитов [15]. Подтверждением этого было обнаруженное снижение уровня SCF и повышение уровней TNF- α и IL-1 в очагах кожи пациентов с витилиго, по сравнению с непораженной кожей [16–18]. При исследовании плотности клеток Лангерганса в коже пациентов с витилиго гистохимическими методами (АТФазой) или методом моноклональных антител (анти-CD1a и HLA-DR) определялось изменение их количества: увеличение,

уменьшение или реже нормальное количество. Наблюдала функциональные нарушения и дегенеративные изменения в клетках Лангерганса, особенно в пограничных областях, где они были увеличены и имели более короткие дендриты. Эти данные свидетельствуют о том, что при витилиго поражаются все клетки эпидермиса: меланоциты, кератиноциты и клетки Лангерганса [19].

Патогенез витилиго до настоящего времени остается дискуссионным [4, 12, 20, 21]. Считают, что витилиго, по-видимому, представляет собой гетерогенную группу заболеваний с различным типом генетического наследования и разнообразными экзо- и эндогенными триггерами [1].

Подтверждением аутоиммунной теории разрушения меланоцитов явились доказанная эпидемиологическая связь витилиго с некоторыми аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, болезнь Аддисона, пернициозная анемия); обнаружение антител против белков меланоцитов (TYR, TYRP1, DCT, MCHR1, SOX10) в сыворотке пациентов с витилиго; разрушение меланоцитов здоровой кожи человека, имплантированной бестимусным мышам, после инъекции последней сыворотки крови пациентов с витилиго; инфльтрация CD8⁺-клеток в видимо здоровой коже вокруг зоны витилиго; случаи генерализованного витилиго после пересадки костного мозга от доноров с витилиго. Хотя существуют весомые доказательства аутоиммунного генеза генерализованной формы витилиго, остается неясным, первично ли иммунное повреждение здоровых меланоцитов или активация иммунной системы вызывается повреждением меланоцитов экзо- и эндогенными факторами [1, 12].

В поддержку теории дефекта меланоцитов и их адгезивных свойств свидетельствовало снижение выживаемости меланоцитов и нарушение регуляции апоптоза меланоцитов при витилиго (в коже пациентов с витилиго наблюдали дефицит факторов, необходимых для существования меланоцитов: SCF, KIT, MITF; депигментацию, сходную с витилиго и поседение волос наблюдали у пациентов после лечения ингибиторами тирозинкиназы, направленными на KIT), трансэпидермальную меланоцитаррагию из-за нарушенной адгезии меланоцитов (сниженная адгезия коллагена IV типа и «обломанные» дендриты в культуре меланоцитов из видимо здоровой кожи вокруг очага витилиго при нестабильной форме). В то же время не наблюдали изменения экспрессии молекул, регулирующих апоптоз в меланоцитах при витилиго, по сравнению с нормальными меланоцитами [21, 22].

О роли оксидативного стресса в патогенезе дерматоза свидетельствовало обнаружение высоких уровней *in vivo* эпидермального H₂O₂ в коже пациентов с витилиго, окислительная деградация каталазы, приводящая к низким уровням этого защитного фермента в очагах поражения. Однако не было установлено, являются ли эти аномалии причиной витилиго и вторичными последствиями иммунной атаки или внутренним дефектом меланоцитов, нет убедительных доказательств полезности применения псевдокаталазы или системных антиоксидантов по результатам клинических исследований [23, 24].

Предложенные теории не являются взаимоисключающими, была предложена комбинированная теория патогенеза витилиго, объединяющая указанные выше теории [12, 21, 25].

Таким образом, до настоящего времени многие вопросы этиопатогенеза витилиго остаются недостаточно изученными. Спорными остаются механизмы иммунологических и иммуногистохимических изменений пораженной кожи при витилиго. Не отработаны оценки алгоритмов дерматоскопических изменений пораженной кожи при витилиго и возможности их использования в оптимизации лечения. Недостаточно разработаны технологии повышения метаболической активности кератиноцитов и восстановления нарушений функционирования меланоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bologna J.L., Schaffer J.V., Cerroni L. (2018) *Dermatology*, 4th edition. Elsevier, pp. 1250–61.
2. Taieb A., Alomar A., Böhm M., Dell'anna M.L. (2013) Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). *Br J Dermatol.*, Jan, vol. 168(1), pp. 5–19.
3. Vallerand I.A., Lewinson R.T., Parsons L.M. (2019) Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, May, vol. 80(5), pp. 1371–1379.
4. Rodrigues M., Ezzedine K., Hamzavi I. (2017) Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, Jul, vol. 77(1), pp. 1–13.
5. Feily A. (2014) Vitiligo extent intensity index (veti) score: a new definition, assessment and treatment evaluation criteria in *Dermatol. Pract Concept*, no 31, vol. 4(4).
6. Lee H., Lee M.H., Lee D.Y., Kang H.Y. (2015) Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.*, May, vol. 56(3), pp. 719–25.
7. Taieb A., Picardo M. (2009) Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J. Med.*, Jan 8, vol. 360(2), pp. 160–9.
8. Yaghoobi R., Omidian M., Bagherani N. (2011) Vitiligo: a review of the published work. *J. Dermatol*, May, vol. 38(5), pp. 419–31.
9. Hann S.K., Chang J.H., Lee H.S., Kim S.M. (2000) The classification of segmental vitiligo on the face. *Yonsei Med J.*, Apr, vol. 41(2), pp. 209–12.
10. Salzes C., Abadie S., Seneschal J., Whitton M., Meurant J.M. (2016) The Vitiligo Impact Patient Scale (VIPs): Development and Validation of a Vitiligo Burden Assessment Tool. *J. Invest Dermatol*, Jan, vol. 136(1), pp. 52–8.
11. Lebwohl M.G., Uliasz A. (2009) Cutaneous manifestations of cardiovascular diseases. *Clinics in Dermatology*, vol. 26, Issue 3, pp. 243–254.
12. Iannella G., Greco A., Didona D., Didona B. (2016). Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.*, Apr; vol. 15(4), pp. 335–43.
13. Spritz R.A., Andersen G.H. (2017) Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin*, Apr, vol. 35(2), pp. 245–255.
14. Le Poole I.C., van den Wijngaard R.M., Westerhof W., Dutrieux R.P., Das P.K. (1993) Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J. Invest Dermatol*, Jun, vol. 100(6), pp. 816–22.
15. Lan C.C., Ko Y.C., Tu H.P. (2009) Association study between keratinocyte-derived growth factor gene polymorphisms and susceptibility to vitiligo vulgaris in a Taiwanese population: potential involvement of stem cell factor. *Br J. Dermatol*, Jun, vol. 160(6), pp. 1180–7.
16. Moretti S., Spallanzani A., Amato L. (2002) New insight into pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res*, vol. 15, pp. 87–82.
17. Kim N.H., Jeon S., Lee H.J., Lee A.Y. (2007) Impaired PI3K/Akt activation-mediated NF-kappaB inactivation under elevated TNF-alpha is more vulnerable to apoptosis in vitiliginous keratinocytes. *J. Invest Dermatol*, Nov, vol. 127(11), pp. 2612–7.
18. Birol A., Kisa U., Kurtipek G.S. (2006) Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *Int J. Dermatol*, Aug, vol. 45(8), pp. 992–3.
19. Nordlund J.J. (1992) The pigmentary system and inflammation. *Pigment Cell Res*, Nov, 5(5 Pt 2), pp. 362–5.
20. Attili R., Attili S.K. (2017) Vitiligo pathogenesis is interlinked with pigment homeostasis: A new concept. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol*, Nov-Dec, vol. 83(6), pp. 630–634.
21. Boniface K., Seneschal J., Picardo M., Taieb A. (2018) Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*, Feb, vol. 54(1), pp. 52–67.
22. Bellei B., Pitisci A., Ottaviani M. (2013) Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. *PLoS ONE*, vol. 8, e59782.
23. Maresca V., Roccella M., Roccella F. (1997) Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J. Invest Dermatol*, vol. 109, pp. 310–13.
24. Schallreuter, Schallreuter K.U., Salem M.A., Holtz S., Panske A. (2013) Basic evidence for epidermal H2O2/ONOO(-)-mediated oxidation/nitration in segmental vitiligo is supported by repigmentation of skin and eyelashes after reduction of epidermal H2O2 with topical NB-UVB-activated pseudocatalase PC-KUS. *FASEB J.*, Aug, vol. 27(8), pp. 3113–22.
25. Zhang X.J., Chen J.J., Liu J.B. (2005) The genetic concept of vitiligo. *J. Dermatol Sci*, Sep, vol. 39(3), pp. 137–46.

Поступила/Received: 19.02.2020
Контакты/Contacts: office@virtus.ua